



UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE MADRID

**SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA EN
PACIENTES CON DOLOR LUMBAR
CRÓNICO**

Memoria de investigación presentada por

Alexandre Stadnitsky Kolendo

Para optar al grado de

Doctor en Medicina y Cirugía

Por la Universidad Autónoma de Madrid

Trabajo dirigido por:

Dr. Juan Antonio Vargas Núñez

Catedrático de la facultad de medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Jefe de sección del servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

La presente tesis ha sido realizada en el Servicio de Reumatología del Hospital

Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda.

A mis padres, a mis profesores y a ti

Para lograr lo imposible se debe intentar lo absurdo.

Miguel de Cervantes

AGRADECIMIENTOS

La realización de un proyecto de investigación acarrea la presencia de un equipo y, de ninguna manera, pudiera haber escrito esto sin ayuda externa.

Ya sé ahora que el doctorando se puede comparar a un iceberg: se le ve porque es la punta emergida, sin embargo, toda la parte sumergida es invisible a los ojos del profano; pero es completamente indispensable en el desarrollo del proyecto.

En primer lugar, quisiera agradecer al Dr. Carlos María Isasi, reumatólogo del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, por ser él quien me puso en los “rieles” de esta investigación. Su paciencia, inteligencia y empatía fueron imprescindibles para que este proyecto pueda ver la luz del día

Agradezco al Dr. Juan Antonio Vargas Núñez, jefe de sección en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda y catedrático de la facultad de medicina de la UAM, por haber aceptado dirigir esta tesis, pero sobre todo, por haber creído en el proyecto. Gracias a él he aprendido nuevas maneras de pensar y mucha humildad.

A la Dra. Ana Royuela por tomarse todo el tiempo necesario para que la estadística de mi tesis sea completamente exacta. Admiro su profesionalidad, paciencia y gentileza. Me agrada saber que los doctorandos tengan una persona así para ayudarles en esta etapa universitaria.

Al equipo del centro de salud Valle de la Oliva de Majadahonda por toda su gentileza. Me han abierto las puertas y facilitaron la realización del trabajo.

Mis padres por creer en mí en todo este tiempo y por su apoyo logístico cuando lo necesité.

A Sandra, por su apoyo constante y por ser el motor que me impulsa a intentar conseguir nuevas metas.

PUBLICACIÓN DERIVADA DE ESTE TRABAJO

El trabajo de esta tesis doctoral ha permitido remitir a publicación el siguiente artículo:

Isasi Zaragoza C, **Stadnitsky Kolendo A**, Tejerina E, Casco F, Serrano I, Royuela A, Puga N. Estudio retrospectivo de la respuesta a dieta sin gluten en pacientes no celíacos con dolor lumbar crónico y rasgos de espondiloartritis. Reumatología clínica 2018

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS

RESUMEN

I - Introducción

- 1) Dolor lumbar crónico
- 2) Sensibilidad al gluten no celiaca
 - A) Concepto
 - B) Epidemiología
 - C) Genética
 - D) Fisiopatología
 - E) Síntomas
 - F) Anatomía patológica
 - G) Diagnóstico
 - H) Controversia
- 3) Intestino y enfermedades reumatológicas
 - A) Espondiloartritis enteropática
 - B) Papel del microbioma intestinal
- 4) Experiencia previa y diseño del estudio

II - Hipótesis y Objetivos

III - Metodología

IV - Resultados

- 1) Selección de sujetos para su inclusión en el estudio
- 2) Descripción de la población del estudio
- 3) Resultados principales
- 4) Resultados de subgrupos
- 5) Tabla de resumen de los resultados

V - Discusión

VI - Conclusiones

VII - Bibliografía

ANEXO

ABREVIATURAS

Ac APL : Anticuerpo anti-fosfolipidos

AINE: Anti-inflamatorio no esteroideal

ANA: Anti-nucleares

Anti-CCP: anti-péptido cíclico citrulinado

ASAS : Assessment of Spondyloarthritis international Society

AT: Alergia al trigo

CU: Colitis ulcerosa

Cu: Cobre

DLI: Dolor lumbar inflamatorio

DSG: Dieta sin gluten

EA: Espondilitis anquilosante

EC: Enfermedad celiaca

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

ESSG: grupo Europeo de Estudio de espondiloartropatías

Fe: Hierro

FR: Factor reumatoide

FODMAP: Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyoles

HLA: Human Lymphocyte Antigen

IL: Interleuquina

ITA: Inhibidores de tripsina y de amilasa

OR: Odds ratio

PCR: Proteína C reactiva

RGE: Reflujo gastro-esofágico

RM: Resonancia magnética

SGNC: Sensibilidad al gluten no Celiaca

SpA: Espondiloartritis

TC : Tomografía computarizada

TGT : Transglutaminasa

TMF : Trasplante de microbios fetales

TNF : Factor de necrosis tumoral

Zn : Zinc

Resumen

Objetivos

El objetivo de este estudio es realizar una aproximación a la prevalencia de sensibilidad al gluten no celíaca en pacientes con dolor lumbar crónico y sospecha de espondiloartritis e identificar los factores asociados a padecer dicha condición clínica.

Métodos

En mayo 2014, se obtuvo una lista de 182 pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda con dolor lumbar crónico, con sospecha de espondiloartritis y que habían realizado al menos 4 meses de dieta sin gluten (DSG).

Después de aplicar los criterios de exclusión y respetando el deseo de los pacientes que no quisieron entrar en el estudio, se incluyeron a 110 pacientes.

Se realizó posteriormente una entrevista con cada paciente (presencial o por teléfono) y se recogieron 3 posibles respuestas a la dieta sin gluten:

- Mejoría exigente: Mejoría clínicamente relevante del dolor lumbar

Para entrar en esta categoría, el paciente tiene que tener alguno de los siguientes positivos: estar asintomático, remisión del dolor lumbar crónico, recuperar vida normal, volver a trabajar, pasar de vida limitada en cama o silla de ruedas a poder pasear, recuperar independencia para el cuidado de la higiene personal, retirada de mórficos.

- Mejoría parcial: Mejoría a nivel digestivo pero sin efecto relevante sobre la intensidad del dolor lumbar
- Sin mejoría: La DSG no ha producido ningún beneficio en el cuadro clínico del paciente

Resultados

La población del estudio se compone de 99 mujeres y 11 hombres con una edad media de 44,5 años. La media de la edad de inicio del dolor lumbar fue 30 años con una desviación estándar de 7,9 años. La media de la duración del dolor lumbar fue de 15,5 años.

La tabla siguiente muestra la distribución de la muestra del estudio según su respuesta a la DSG:

	N	%
Sin mejoría	23	20,91 %
Mejoría parcial	18	16,36 %
Mejoría exigente	69	62,36 %

De los 69 pacientes que alcanzaron la mejoría exigente, 56 volvieron a tomar gluten y 54/56 (96 %) refirieron empeoramiento tras tomar gluten.

Los datos clínicos que se asocian con una respuesta favorable a la DSG son la presencia de aftosis oral y la presencia de un familiar celíaco.

No hay asociación entre el resultado positivo de la biopsia intestinal o la tipado HLA y la respuesta a la dieta sin gluten.

Conclusiones

La dieta sin gluten puede ser considerada beneficiosa en paciente con dolor lumbar crónica y sospecha de espondiloartritis sin que sean celíacos.

No se observa asociación entre la presencia de linfocitosis intraepitelial y / o del tipado HLA y la respuesta a la DSG.

Se han estudiado una serie de variables clínicas y analíticas que podrán ser utilizadas en el futuro con el fin de realizar un modelo predictivo de respuesta a la DSG.

**SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELÍACA EN PACIENTES CON
DOLOR LUMBAR CRÓNICO**

I – INTRODUCCIÓN

1) Dolor lumbar crónico

El dolor lumbar crónico es un problema clínico muy frecuente tanto en las consultas de Atención Primaria como de Atención Especializada. Las causas del dolor lumbar crónico pueden ser metabólicas (ej: enfermedad de Paget, osteoporosis, osteomalacia), tumorales (ej: metástasis), infecciosas (ej: brucelosis, tuberculosis), referidas (ej: patología aórtica o retroperitoneal), inflamatorias (espondiloartritis), mecánicas (ej: escoliosis, patología discal, estenosis de canal, espondiloartrosis).

En la práctica clínica el origen del dolor lumbar crónico no queda claro en un gran número de casos y queda etiquetado de mecánico o inespecífico. Es relativamente sencillo descartar o diagnosticar enfermedades bien definidas como una discitis infecciosa o una fractura vertebral, sin embargo el proceso diagnóstico es mucho más interpretable y difícil cuando se trata de la patología mecánica de la columna o de las denominadas espondiloartropatías genéricamente.

En lo que respecta a la patología mecánica es bien conocido la alta frecuencia de la patología discal en la población general sin dolor lumbar, y la gran dificultad para atribuir el dolor lumbar a los hallazgos en los estudios de imagen, salvo que haya un claro componente neurológico (generalmente radiculopatía)⁽¹⁾. La facilidad de realizar en la actualidad estudios de imagen sofisticados como la RM llevan a un sobre-diagnóstico de patología mecánica y discal.

Es una observación frecuente en la práctica clínica que un paciente con dolor lumbar crónico severo refractario sin patología traumática, metabólica, tumoral o infiltrativa tiende a ser diagnosticado de forma distinta dependiendo del especialista que le valore. Un traumatólogo o un neurocirujano tenderá a considerar con más frecuencia la patología mecánica como causa de su dolor. Un reumatólogo o un internista tenderá a considerar una espondiloartropatía si hay datos clínicos del entorno de esta entidad. Los especialistas tenderán a considerar el diagnóstico de fibromialgia si el paciente no

responde como el médico espera al tratamiento y el dolor lumbar se acompaña de dolor generalizado, astenia y otros síntomas que no se pueden explicar por alteraciones de las exploraciones complementarias.

Dentro de la familia de las espondiloartritis, se incluyen clásicamente la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis psoriásica, la artritis reactiva y la espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. Estas enfermedades no tienen habitualmente dificultades diagnósticas en presencia de estudios de imagen que muestran de forma clara la presencia de sacroileitis, y son fáciles de sospechar si cursan con reactantes de fase aguda elevados. Sin embargo, no tienen un marcador analítico específico y pueden cursar con reactantes de fase aguda normales. En los pacientes que tienen rasgos de espondiloartritis pero no pueden ser diagnosticados de forma clara, el diagnóstico es muy dependiente del criterio del reumatólogo o internista experimentado que interpreta el conjunto de la información clínica y de las exploraciones complementarias realizadas.

El problema diagnóstico de estas enfermedades se agrava por varios factores. En el aspecto clínico se considera que el dato fundamental es la lumbalgia inflamatoria, sin embargo considerar la lumbalgia como inflamatoria está sujeta a sesgos por parte del observador, y la lumbalgia de los pacientes con espondiloartritis no siempre es inflamatoria. En los actuales criterios ASAS (Assessment of Spondyloarthritis international Society) de espondiloartritis axial un paciente puede ser clasificado como espondiloartritis axial aunque la lumbalgia no reúna criterios de lumbalgia inflamatoria⁽²⁾. En cuanto a los estudios de imagen es bien conocido la amplia variabilidad interobservador para interpretarlos, particularmente cuando las alteraciones son leves⁽³⁾. En la radiografía simple esto es particularmente cierto para la sacroileitis grado 2 (alteración mínima). Los criterios clásicos de clasificación de espondilitis anquilosante de Nueva York son susceptibles de variabilidad en su aplicación ya que uno de los criterios críticos es la sacroileitis grado 2 bilateral⁽⁴⁾. En la RM de sacroilíacas también hay variabilidad y dificultades de interpretación. En los últimos años hemos pasado de considerar pequeñas hiper-intensidades STIR y

erosiones como indicios de sacroileitis a solo considerar como sacroileitis la hiperintensidad STIR llamativa y evidente para cualquier observador ⁽⁵⁾. Por otra parte se acepta que estas enfermedades evolucionan muy lentamente de forma que la expresión radiológica inequívoca puede tardar muchos años en aparecer, o incluso no manifestarse nunca ⁽⁵⁾. Por ejemplo, no hay duda de que un varón de 25 años tiene una espondiloartritis si tiene sacroileitis grado 3 en la radiografía y es HLA B27 +. Pero este diagnóstico es más cuestionable o interpretable en una mujer de 40 años con sacroileitis grado 2 bilateral y HLA B27 negativo; o en una mujer de 30 años con dolor lumbar, dolor generalizado, astenia crónica, HLA B27 positivo, un hermano con psoriasis, y estudios de imagen con solo dudosa sacroileitis.

Para las espondiloartritis, la dificultad de diagnosticar una enfermedad sin estudios de imagen concluyentes ni fáciles de interpretar, sin marcador analítico específico, y con un largo tiempo de evolución, se manifiesta en los diferentes conceptos y criterios de clasificación para este grupo de pacientes que han ido cambiando a lo largo de los años, en sucesivos intentos de aclarar o definir la espondiloartritis indiferenciada, o pre radiológica, o incluso no radiológica. Estos diferentes criterios de clasificación se revisan más adelante.

Cuando el tratamiento de estas enfermedades se basaba en ejercicio físico y antiinflamatorios unicamente la trascendencia de este concepto de espondiloartritis indiferenciada o preradiológica no tenía mucha trascendencia terapéutica, pero la llegada de los tratamientos biológicos y su aplicación a estos pacientes ha impulsado la definición de nuevos criterios. Es lógica la necesidad de criterios de clasificación definidos para delimitar nítidamente la población incluida en los ensayos clínicos a efectos regulatorios para la aprobación de indicaciones farmacológicas de tratamientos biológicos. Los criterios ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis international Society*) de espondiloartritis axial que se utilizan en la actualidad se definieron por este motivo ⁽²⁾. Estos criterios requieren que el paciente tenga o HLA B27 +, o sacroileitis en imagen, junto con otros rasgos que se asocian a este grupo de enfermedades. Para el desarrollo de estos criterios se incluyeron pacientes con dolor

lumbar crónico sin diagnóstico definitivo de más de tres meses de duración y de inicio antes de los 45 años, que llegaron para evaluación diagnóstica a alguno de los expertos del grupo ASAS que participaron en el panel ^(5, 7).

En la aplicación de estos criterios no debe olvidarse que el patrón oro frente al que se evalúa su sensibilidad y especificidad es literalmente el “diagnóstico del médico experto” lo que pone de manifiesto que no hay realmente un patrón oro diagnóstico de espondiloartritis. Los criterios ASAS no definen una enfermedad, solo reflejan lo que un grupo de reumatólogos expertos ha considerado como espondiloartritis. Son criterios de clasificación a efectos de investigación y regulatorios que no necesariamente deben aplicarse a la práctica clínica, y que no resuelven bien el problema del paciente con dolor lumbar crónico sugerente de espondiloartritis en el que no se puede hacer un diagnóstico de una de las espondiloartritis bien definidas.

A continuación se detallan los diferentes criterios de clasificación que se han utilizado para estos pacientes (espondilitis anquilosante, espondiloartropatías, espondiloartropatía axial) incluyendo los actualmente utilizados criterios ASAS de espondiloartritis axial.

Criterios de Roma para Espondilitis anquilosante (1961) ⁽⁸⁾

A - Criterios Clínicos

- 1 – Dolor lumbar y rigidez por más de 3 meses que no se alivia con descanso
- 2 – Dolor y rigidez en región torácica
- 3 – Movilidad limitada de la columna lumbar
- 4 – Expansión torácica limitada
- 5 – Iritis presente o pasada o sus secuelas

B – Criterios radiológicos

- 6 – Radiografía mostrando cambios sacro-ilíacos bilaterales característicos de espondilitis anquilosante (esto excluye la osteoartritis bilateral de las articulaciones sacroilíacas)

Se define espondilitis anquilosante si está presente:

- 1 – Sacroileitis grado 3-4 bilateral con al menos un criterio clínico
- 2 – Al menos 4 criterios clínicos

Criterios de Nueva York para Espondilitis anquilosante (1966) ⁽⁴⁾

A – Criterios clínicos

- 1 – Limitación de los movimientos lumbares en 3 planos: flexión anterior, flexión lateral y extensión
- 2 – Dolor en la unión dorso-lumbar y en la columna lumbar
- 3 – Expansión torácica limitada a 2,5 cm o menos medida a nivel del 4to espacio intercostal.

B – Graduación radiográfica

Normal: 0

Sospechoso: 1

Sacroileitis mínima: 2

Sacroileitis moderada: 3

Anquilosis: 4

Espondilitis anquilosante (EA) probable

Sacroileitis grado 3-4 bilateral sin criterios clínicos

Espondilitis anquilosante confirmada

- 1 - Sacroileitis grado 3-4 bilateral con al menos 1 criterios clínico
- 2 - Sacroileitis grado 3-4 unilateral o grado 2 bilateral con criterio clínico 1 o con los criterios 2 y 3

Clasificación de Espondiloartropatías según criterios de Amor (1990) ⁽⁹⁾

Parámetro	Puntuación
A – Síntoma clínico presente o pasado	
1 – Dolor dorso-lumbar nocturno o rigidez matutina	1
2 – Oligoartritis asimétrica	2
3 – Dolor en glúteos / dolor en glúteos alternante	1 / 2
4 – Dedo de pie o de mano en “salchicha”	2
5 – Dolor en talón u otro dolor entesopático bien definido	2
6 – Iritis	2
7 – Uretritis/ cervicitis no gonocócica hasta un mes antes de la aparición de los síntomas de artritis	1
8 – Diarrea aguda hasta un mes antes de la llegada de los síntomas de la artritis	1
9 – Psoriasis, balanitis o enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerativa o Enfermedad de Crohn)	2
B – Hallazgos radiológicos	
10 – Sacroileitis (grado 2 bilateral o grado 3 unilateral)	3
C – Patrimonio genético	
11 – HLA-B27 positivo y / o historia familiar con espondilitis anquilosante, artritis reactiva, psoriasis, uveítis o enfermedad intestinal inflamatoria.	2
D – Respuesta al tratamiento	
12 – Mejoría después de tomar AINES durante 48 horas y/o recaída si abandono de medicación	2

Se considera que un paciente sufre de una espondiloartropatía con una puntuación igual o superior a 6.

Clasificación según el Grupo Europeo de Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG)(1991) ⁽¹⁰⁾

Dolor espinal inflamatorio
<i>o</i>
Sinovitis (asimétrica o predominantemente en miembros inferiores)
<i>y</i>
<i>Uno o mas entre los siguientes</i>
Historia familiar positiva
Psoriasis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Uretritis, cervicitis o diarrea ocurriendo hasta un mes antes de la aparición de la artritis
Dolor en glúteos alternante
Entesopatías
Sacroileitis

Criterios ASAS para la clasificación de la espondiloartropatía axial (2009) ⁽²⁾

Para aplicar a pacientes con dolor lumbar de al menos 3 meses y una edad de inicio del dolor lumbar inferior a 45 años

Sacroileitis en imagen

- Inflamación aguda en RM muy sugestiva de sacro-ileitis asociada con espondiloartritis
- Sacroileitis radiológica según criterios de Nueva York modificados

mas

al menos 1 rasgo de SpA

O

HLA-B27 positivo

mas

al menos 2 otros rasgos de SpA

Rasgos de SpA

- Dolor lumbar inflamatorio
- Artritis
- Entesitis (Talón)
- Uveítis
- Dactilitis
- Psoriasis
- Enfermedad de Crohn / Colitis Ulcerosa
- Buena respuesta a los AINEs
- Historia familiar con SpA
- HLA B27 positivo
- PCR elevada

Descripción de las variables para la clasificación de las espondiloartritis utilizando los criterios ASAS ⁽²⁾

Criterio Clínico	Definición
Dolor lumbar inflamatorio	El DLI según los expertos es tener 4 de los 5 elementos siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Edad de inicio antes de los 40 años - Inicio insidioso - Mejoría con el ejercicio - No mejoría con el descanso - Dolor nocturno (con mejoría al levantarse)
Artritis	Sinovitis diagnosticada por médico pasada o presente
Historia familiar	Familiares de 1er grado o 2do grado con alguna de estas patologías: <ul style="list-style-type: none"> - Espondilitis anquilosante - Psoriasis - Uveítis - Artritis reactiva - Síndrome del intestino Irritable
Psoriasis	Psoriasis presente o pasada diagnosticada por un médico
Síndrome del intestino inflamatorio	Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa presente o pasada diagnosticada por médico
Dactilitis	Dactilitis presente o pasada diagnosticada por médico
Entesitis	Entesitis en el talón: dolor espontáneo o flacidez en el punto de inserción del tendón de Aquiles o de la fascia plantar al calcáneo.
Uveítis anterior	Uveítis anterior presente o pasada confirmada por oftalmólogo
Buena respuesta a los AINEs	Ausencia de DLI o mejoría notoria después de tomar AINEs en dosis máxima durante 24 - 48 horas.
HLA-B27	Positivo utilizando técnicas de laboratorio estandarizadas
PCR elevada	Evidencia de PCR elevada con presencia de DLI excluyendo otras causas de elevación de la PCR.
Sacroileitis evidenciada con radiografía	Sacroileitis grado 2-4 bilateral o grado 3-4 unilateral según los criterios de Nueva York modificados.
Sacroileitis evidenciada con RM	Lesiones por inflamación aguda en articulaciones sacroilíacas con edema en médula ósea / osteítis sugestiva de sacroileitis asociada a espondiloartritis

2) Sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC)

A) Concepto

La sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) es un síndrome de intolerancia al gluten recientemente descrito.

Los primeros artículos sobre esta enfermedad se realizaron hace 40 años atrás^(11, 12), pero no ha sido hasta hace poco tiempo que han aparecido numerosos estudios, principalmente en adultos, que describen pacientes cuyos síntomas han remitido con la retirada del gluten de la dieta y que no cumplen criterios diagnósticos de EC ni de alergia al trigo (AT).

En la bibliografía se han sugerido otros nombres para este trastorno, como la sensibilidad al gluten (SG), hipersensibilidad al gluten o intolerancia al gluten no celíaca.

Tras varios consensos internacionales, la terminología y clasificación que se utiliza en la actualidad es la del consenso de expertos de Múnich en 2012. Esta clasificación distingue tres entidades dentro de los trastornos relacionados con el gluten (*“gluten related disorders”*). Como se menciona más adelante el concepto de la sensibilidad al gluten sigue siendo discutido, y en la actualidad hay un amplio debate sobre qué ocasiona este trastorno, si es propiamente el gluten, otros componentes del trigo, los inhibidores de la amilasa y la tripsina u otros componentes de los alimentos como los FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols). En nuestro estudio hemos mantenido el término “sensibilidad al gluten no celíaca”.

Los *gluten related disorders* o las patologías relacionada al gluten comprenden: La enfermedad celiaca (EC), la alergia al trigo (AT) y la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC).

- Definición de EC: Según la ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) la EC es una enfermedad sistémica mediada por el sistema inmune desencadenada por el gluten y compuestos

relacionados caracterizada por la presencia de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, anticuerpos específicos de la EC y por alteraciones histológicas del intestino.

- Definición de AT: es una reacción a los componentes del trigo mediada por la IgE tanto en niños como en adultos. Como forma especial, en los niños puede aparecer una anafilaxia inducida por una reacción a la proteína llamada Omega-5 gliadina.
- Definición de SGNC: es una entidad emergente con presencia de síntomas intestinales y extra-intestinales que remiten con dieta sin gluten caracterizada por ausencia de marcadores serológicos o inmunológicos por lo cual son considerados no celíacos.

La SGNC puede ser diagnosticada en pacientes con intolerancia al gluten que no desarrollan anticuerpos anti-endomisio, anti-transglutaminasa o anticuerpos IgE de AT y que no tenga atrofia de vellosidades intestinales. En ellos, la dieta sin gluten (DSG) va seguida de la remisión de los síntomas, y la toma de gluten va seguida de un empeoramiento clínico.

B) Epidemiología

La EC tiene criterios establecidos y sobre todo una serología que permite su detección en estudios poblacionales, por lo que se sabe que su prevalencia es aproximadamente del 1 %. La alergia al trigo tiene una prevalencia que oscila entre el 0,1 y el 0,3 %. No hay marcador serológico para la SGNC, por lo que su prevalencia es desconocida. Este trastorno parece ser más frecuente en mujeres de edad joven o media. El ratio es de 2,5 mujeres por cada hombre afectado. Existen varias publicaciones con cifras muy distintas: las encuestas nacionales hechas en Estados Unidos entre el 2009 y 2013 publican prevalencias que van desde el 0,6 % hasta el 6 %. Esto equivaldría a 6 pacientes con SGNC por cada paciente con EC⁽¹⁵⁾.

C) Genética

En la EC el 98% de los pacientes son portadores del DQ2 o del DQ8. La importancia del HLA en la EC es tal, que se considera que si un paciente no es portador del DQ2 o DQ8, prácticamente no puede ser celíaco.

La EC se considera una enteropatía autoinmune debida a la exposición al gluten que solo puede suceder en sujetos genéticamente predispuestos. Los sujetos HLA DQ2.5 (DQA1*05-DQB1*02) o DQ8 (DQA1*0301-DQB1*0302) pueden hacer una respuesta inmune adaptativa frente al gluten con producción de auto-anticuerpos (antitranglutaminasa tisular [antiTGt] y antiendomiso), con infiltración del epitelio intestinal por linfocitos CD3 (linfocitosis intra-epitelial) que cuando es severa lleva a la atrofia de vellosidades intestinales que se observa en la biopsia duodenal (lesión tipo 3 de Marsh). La tríada susceptibilidad genética con HLA DQ2 o DQ8, anticuerpos específicos (anti-TGt, antiendomiso) y atrofia de vellosidades intestinales en la biopsia duodenal es lo que caracteriza y define a la EC ⁽¹³⁾.

Estos genes (DQ2 y DQ8) están presentes en población sana también (30 %) y más frecuentemente en la población con SGNC (50 %) ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

D) Fisiopatología

Mientras que la fisiopatología de la SGNC es aun muy desconocida, la de la EC se conoce en profundidad.

La frecuencia de la enfermedad dentro de las mismas familias y la clara asociación con el gen HLA-DQ2 y/o DQ8 da una base sólida para entender que la EC es una enfermedad inmune cuyo gatillo es un agente conocido (la gliadina del gluten) en individuos con predisposición genética.

En la actualidad se utilizan estudios serológicos para la confirmación del diagnostico de la EC. Estos incluyen el método ELISA para detectar anticuerpos IgA contra la gliadina y el test de inmunofluorescencia para detectar anticuerpos IgA contra el endomiso (una estructura de músculo liso). La presencia de este último es prácticamente patognomónico de la EC ^(18, 19).

A contrario de la SGNC, la existencia de estos métodos diagnósticos serológicos ha permitido detectar la EC en etapas tempranas, realizar cribados poblacionales y por lo tanto un buen entendimiento de su epidemiología.

La transglutaminasa es una enzima que se libera cuando existe inflamación endotelial o de fibroblastos. Cuando ha sido secretada, tiene la capacidad de convertir los residuos del gluten en ácido glutámico. Este último proceso llamado desamidación crea una carga negativa en los péptidos del gluten. Se desencadena posteriormente una unión entre el complejo gliadina péptido-TTG desaminado y el HLA-DQ2 o HLA-DQ8 con la consecuente activación de linfocitos T específicos al gluten ^(20, 21).

La respuesta innata a las proteínas del trigo (además de la activación de las células T patogénicas) también está involucrada en la respuesta inmune. De hecho, la respuesta innata es necesaria para poder desencadenar la respuesta adaptativa específica a la gliadina por parte de las células T ⁽²²⁾. El sistema inmune innato utiliza patrones de reconocimiento para dar una respuesta temprana a estímulos tales como lipopolisacáridos o proteínas virales a diferencia del sistema inmune adaptativo que requiere que haya una presentación del antígeno al sistema HLA.

En la EC, los péptidos del gluten son gatillos de la inmunidad innata pero también son responsables de la respuesta inmunitaria de las células mononucleares del epitelio intestinal. La interacción entre las células T activadas y las células B conlleva la secreción de anticuerpos que producen un proceso inflamatorio que, al cronificarse, termina deteriorando fuertemente la mucosa intestinal ⁽²²⁾.

En suma, en la patogenia de la EC están involucradas tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa. En individuos con susceptibilidad genética que expresan el HLA-DQ2 o DQ8, el consumo de gluten conlleva el reconocimiento de la gliadina por linfocitos T a través del proceso de presentación de antígeno. A nivel intestinal, la transglutaminasa tisular interactúa con la gliadina y desamida residuos del gluten. El complejo gliadina péptido-TTG desaminado es presentado por los linfocitos B y se estimula la creación de linfocitos T específicos al gluten.

La mayoría de los expertos creen que la SGNC es causada por una respuesta inmune innata a las proteínas del trigo (diferente a la respuesta adaptativa de las linfocitos T frente al gluten en la EC o al gluten y las otras proteínas del trigo en los casos de alergia al trigo) ⁽²³⁻²⁴⁾.

Ciertos péptidos del gluten activan la respuesta inmune innata en células epiteliales, en macrófagos y en cultivos *in vitro* de biopsias intestinales de pacientes celiacos. Sin embargo, no hay aun pruebas de su capacidad como activadores inmunológicos *in vivo* ⁽²⁶⁻²⁹⁾.

Es mas, no se ha identificado el receptor con excepción de un estudio en el cual se mostró el papel del receptor de citoquinas CXCR3 en cultivos de células del epitelio intestinal ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Por otro lado, los pacientes con sospecha de SGNC acompañada de sintomatología intestinal no muestran de manera específica cambios inflamatorios en biopsias duodenales ⁽³⁰⁾ y al día de hoy, no se ha encontrado un marcador serológico que permita diagnosticar esta condición con especificidad y sensibilidad.

Es posible que una proporción de pacientes que en la actualidad sean diagnosticados con SII, tengan SGNC. De hecho un estudio publicado por Fritscher-Ravens y su equipo en el 2014 mostró que 13 de 22 pacientes con diagnostico de SII en los cuales estaba excluido EC y alergias alimentarias, tuvieron una reacción inflamatoria inmediata a nivel de mucosa intestinal cuando se les realizo una provocación con trigo ⁽³¹⁾. Es también relevante observar que estos mismos 13 pacientes han tenido una mejoría clara de su calidad de vida después de seguir una DSG durante 12 meses. Es probable que estos pacientes tengan SGNC pero cabe la posibilidad que sea debido a una alergia al trigo mediada por IgE no detectada.

En la búsqueda de proteínas del gluten que serían responsables de desencadenar la reacción inmunológica innata, no se confirmó la secuencia de la gliadina ya conocida como activadora inflamatoria en cultivos de células del intestino. Sin embargo, la digestión de la gliadina activó las células mieloides *in vitro* (células dendríticas > macrófagos > monocitos). Esta activación se asoció con proteínas producto de la

digestión del gluten, pero no se observó con la gliadina purificada. Posteriormente se identificaron estas proteínas como inhibidores de la tripsina y de la amilasa (ITA)⁽³²⁾. En el trigo actual, los ITA representan de 2 % a 4 % del total de las proteínas mientras que el gluten, representa entre 80 % y 90 % ⁽²⁶⁾.

Los ITA interactúan con el complejo del receptor *toll-like* 4 (TLR4)-MD2-CD14 y conlleva la maduración de marcadores y la liberación de citoquinas pro-inflamatorias en células mieloides de pacientes celíacos pero también en sujetos sanos como sería esperable al ser “gatillos” de la inmunidad innata. Es interesante notar que los ratones con deficiencia de TLR4 mostraron protección de la respuesta inflamatoria local y sistémica cuando se les sometió a provocación con ITA ^(32, 33).

Los ITA están presentes en numerosas plantas e inhiben la actividad de parásitos comunes. También regulan el proceso metabólico que ocurre durante el desarrollo de las semillas ⁽³⁴⁾.

Los estudios de alimentación de ratones con ITA mostraron un aumento de la liberación sistémica de citoquinas tales como la IL-8, TNF- α y CCL-2 en un lapso de 2 a 12 horas. Las biopsias mostraron un aumento de la respuesta de las células T específicas al gluten cuando se añadió ITA ^(32, 33). Por lo tanto, los ITA parecen ser los “gatillos” de la inmunidad innata en EC y en SGNC. Cabe subrayar que los ITA están presentes en presentes en los preparados comerciales que involucren gluten y resisten a la digestión proteolítica lo cual les permite mantener su actividad biológica sobre los TLR4 a lo largo de su paso por el intestino después de su ingesta. Esta resistencia a las proteasas se debe a su estructura secundaria que se caracteriza por 5 puentes disulfuros ⁽³⁵⁾. El genoma del trigo moderno codifica 17 diferentes ITA que tienen entre 120 y 150 aminoácidos de longitud. La secuencia de los aminoácidos varía entre ellos pero todos tienen en común su estructura secundaria ⁽³⁶⁾.

La capacidad de activar los TLR4 depende de la estructura secundaria y se pierde después de la destrucción de los puentes disulfuros ⁽³²⁾. Los ITA del trigo forman principalmente homodímeros y tetradímeros cuyas variantes 0.19 y CM3 son las más representadas en el trigo moderno. Está demostrado que la proteína dimerica 0.19 y la

proteína tetramérica CM3, ambas aisladas del trigo tienen el mismo efecto de activación sobre el receptor TLR4 en células eucariotas⁽³²⁾.

Otras plantas además del trigo, la cebada y el centeno también tienen una actividad similar a la inhibición de la amilasa y de la tripsina pero su actividad sobre los TLR4 es baja o nula. Por lo cual, una dieta sin gluten es también una dieta sin ITA. El trigo hexaploide moderno tiene una actividad de los ITA más elevada que variedades antiguas como el diploide *einkorn* o el tetraploide *emmer* o incluso que variedades hexaploides más antiguas como el *kamut* o el *spelt*.

Un adulto de los países industrializados consume en promedio entre 150 y 250 g de harina de trigo al día con lo cual ingiere entre 0,5 y 1 g de ITA al día. Como se podía predecir con los mecanismos de acción que indican una acción moderada de la inmunidad innata en el intestino la mayoría de las personas (sanas), la ingesta de cereales conteniendo ITA no deberían desarrollar síntomas. Los efectos morfológicos de los ITA en el intestino son discretos y más reflejados en células dendríticas y en macrófagos que en un aumento de las células inflamatorias.

Sin embargo, esto puede variar en sujetos que tengan una condición inflamatoria pre-existente. En experimentos en ratas que sufren SII, lupus eritematoso o encefalitis autoinmune, el suplemento de ITA en dosis comparables al consumo humano diario exacerba los síntomas y desarrollan una respuesta inmune adaptativa específica al antígeno más marcada en comparación al grupo control que se ha nutrido con DSG y sin ITA. En este caso, los ITA son co-estimulantes de una reacción que no se limita al intestino pero que aparentemente se extiende a ganglios linfáticos más cercanos o más alejados a órganos linfáticos donde ocurre la maduración de células T específicas a un antígeno. Este efecto depende de la dosis diaria ingerida y una disminución del 90-95% es suficiente para abolir su efecto co-estimulante en inflamaciones crónicas mediadas por células T. Esto diferencia la SGNC con la EC y con la alergia al trigo donde una estricta DSG se tiene que mantener. Estas actividades de los ITA del trigo podrían explicar la prevalencia creciente de alergias y de enfermedades auto-inmunes en

países industrializados donde el consumo de trigo ha aumentado considerablemente en los últimos años o decenios.

E) Sintomatología

La SGNC se caracteriza por síntomas que generalmente ocurren después de una ingesta de gluten que van desapareciendo cuando se retira este de la dieta.

La presentación clínica típica de la SGNC es una combinación de sintomatología intestinal (episodios de estreñimiento, diarrea, epigastralgia, meteorismo...) con manifestaciones sistémicas como cefalea, dolores articulares, dolores ósteo-tendinosos inflamatorios, contracturas musculares, fatiga crónica, fatiga mental... En numerosos casos, se observan además alteraciones del comportamiento como irritabilidad, depresión, déficit de atención.

La tabla siguiente resume esta sintomatología ⁽³⁷⁾:

Síntomas de la sensibilidad al gluten no celíaca

- | | |
|--|---|
| - <i>Intestinales</i>
Dolor abdominal (68 %)
Diarrea (33 %)
Náuseas
Pérdida de peso
Distensión abdominal, flatulencia | - <i>Generales</i>
Cefalea (35 %)
Dolor óseo y articular (11 %)
Contracturas musculares (34 %)
Parestesias manos, pies (20 %)
Cansancio crónico (33 %) |
| - <i>Cutáneos (40 %)</i>
Eritema
Eccema | - <i>Alteraciones del comportamiento</i>
Disminución de atención
Depresión (22 %)
Hiperactividad |
| - <i>Orales</i>
Estomatitis ulcerativa crónica | |

Es importante subrayar que los síntomas de EC y SGNC son indistinguibles. La SGNC y la EC pueden estar presentes sin sintomatología intestinal y de la misma forma, ambas condiciones clínicas pueden conllevar manifestaciones sistémicas.

F) Anatomía Patológica

La clasificación de las lesiones intestinales en relación con el gluten se realiza siguiendo la clasificación de Marsh modificada⁽³⁸⁾:

Clasificación de Marsh	
0	Normal
1	Linfocitosis intra-epitelial
2	linfocitosis intra-epitelial + hiperplasia de criptas
3	Linfocitosis intra-epitelial + hiperplasia de criptas + atrofia de vellosidades.

El tipo 3 se subdivide a su vez en diferentes categorías dependiendo de la severidad de la atrofia. Para el diagnóstico de la EC es necesaria la presencia de lesión Marsh 3. Sin embargo varias publicaciones recientes reconocen la lesión Marsh 1, solo linfocitosis intraepitelial sin atrofia de vellosidades, como perteneciente al espectro de la enteropatía por gluten⁽³⁹⁾. Esta consideración viene recogida en el texto sobre EC del Ministerio de Sanidad de España de 2008 y por la ESPGHAN. Este tipo de lesión histológica puede ser causada por otras patologías, además de la enteropatía por gluten.

Las biopsias duodenales de los pacientes con SGNC o son normales o muestran solo un incremento de los linfocitos intraepiteliales a lo largo de la vellosidad intestinal (Marsh 1). Se considera que hay aumentos de los linfocitos intraepiteliales cuando se observan más de 25 linfocitos CD3 por 100 enterocitos, característicamente presentes en la punta de la vellosidad.

Hay pacientes con síntomas concordantes con EC, anticuerpos específicos negativos y sin atrofia de vellosidades, pero con susceptibilidad HLA y linfocitosis intra-epitelial en la biopsia duodenal, y que responden a la DSG. Se considera que estos pacientes tienen enteropatía por gluten a pesar de no tener atrofia de vellosidades, y que los marcadores serológicos de EC son sensibles para detectar la atrofia de vellosidades, pero poco sensibles para detectar la enteropatía por gluten no atrófica. Esta enteropatía por gluten denominada EC Marsh 1, que aplicando criterios estrictos es “no celiaca” ha sido demostrada en varias situaciones clínicas como en familiares de celíacos y en pacientes con intestino irritable⁽¹⁵⁾. Es importante señalar que la linfocitosis intra-epitelial en la biopsia duodenal puede estar infra-estimada. Una

buena evaluación requiere realizar tinciones con inmuno-histoquímica y que las biopsias sean analizadas por un patólogo con experiencia en esta patología. Por otra parte, el aumento de linfocitos intra-epiteliales es un hallazgo inespecífico que puede observarse en otras patologías como la infección por *Helicobacter pylori* o en la intolerancia a la lactosa. Además de los casos de SGNC que tienen claro solapamiento con la EC, hay pacientes con sensibilidad al gluten claramente fuera de espectro de la EC al no ser ni DQ2.5 ni DQ8, pero con cuadro clínico similar a la EC y respuesta a DSG, con o sin alteraciones en la biopsia duodenal.

G) Diagnóstico

Diagnosticar la SGNC es complicado porque no tiene una prueba diagnóstica. La tipificación HLA y la biopsia duodenal solo tienen valor orientativo. Los únicos anticuerpos útiles conocidos son los antigliadina IgG que solo aparecen en el 50 % de los pacientes y no son específicos.

Es el conjunto de los datos clínicos, la tipificación HLA y la linfocitosis intra-epitelial en la biopsia duodenal, lo que orienta hacia la SGNC, que se confirma con la respuesta a DSG, e idealmente, el empeoramiento tras la provocación en doble ciego con gluten. Además, la respuesta a la DSG con frecuencia no es inmediata, como sucede en la EC.

La aproximación clínica a la sospecha de EC y SGNC debe tener en cuenta esta complejidad. Si la pregunta es: “¿el paciente es celiaco?” entonces llegar a la respuesta es relativamente sencillo realizando las pruebas que confirman o descartan la EC: los anti-TGt, y la biopsia duodenal si los anti-TGt son positivos. Si hay fuerte sospecha clínica de EC y hay susceptibilidad HLA, está justificado realizar la biopsia duodenal aun que los anti-TGt sean negativos. Pero si la pregunta es: “¿el paciente es sensible al gluten?” entonces el problema es mucho más complejo, y depende de la respuesta a la DSG, ya que no hay pruebas que confirmen o descarten la SGNC después de haber descartado la EC y la alergia al trigo. Hay que tener en cuenta que la serología y la biopsia se deben hacer antes de iniciar una DSG de prueba. Idealmente, se confirma posteriormente con empeoramiento de la situación clínica tras provocación con gluten, y no con placebo, sin que el paciente sepa lo que toma.

En la actualidad, no hay acuerdo sobre lo que debería ser una provocación con gluten. Las modalidades y la cantidad de gluten utilizados varían con los ensayos clínicos. Por ejemplo, Biesiekierski⁽⁴⁰⁾ y colaboradores condujeron un estudio doble ciego utilizando gluten en un grupo (pan y pasteles conteniendo 16 g de gluten) y placebo en el otro grupo (la misma comida indistinguible al ojo o al sabor pero sin gluten). Carroccio⁽⁴¹⁾ y colaboradores llevaron a cabo un estudio de provocación en el cual se utilizaron capsulas conteniendo gluten o xilosa. Francavilla⁽⁴²⁾ y colaboradores en su estudio abierto de provocación en niños utilizaron un dosis de “al menos 5 g de gluten al día”. Además, tanto la respuesta a la dieta sin gluten como el empeoramiento tras la provocación con gluten puede estar influido por el efecto placebo y el efecto nocebo.

En la práctica clínica, ante la dificultad de realizar estudios controlados doble ciego de respuesta a dieta y de provocación en cada paciente, el diagnóstico de la SGNC se basa en la exclusión de la EC, la respuesta a la DSG y el empeoramiento tras tomar gluten.

H) Controversia

En este trabajo se ha mantenido el término clínico SGNC siendo conscientes de la discusión actual sobre la SGNC, y si se debería llamar intolerancia al trigo o incluso intolerancia a ITA (inhibidores de tripsina amilasa) o a FODMAPs (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*).

En la práctica, se utiliza trigo para realizar estos estudios y los paciente etiquetados con SGNC podrían estar reaccionando a otros componentes del trigo que no sean el gluten.

Las opciones alternativas incluyen, entre otras:

- Almidón y otros carbohidratos como los fructanos

Biesieckierski y su equipo estuvieron entre los primeros en describir la SGNC con un alcance mundial⁽⁴⁰⁾, y posteriormente en el 2013, describieron que los pacientes no eran afectados por el gluten sino por una serie larga de carbohidratos llamados FODMAP. En el estudio, cuando a los pacientes etiquetados como SGNC, se les

sometió a una dieta exenta de FODMAP, sus síntomas intestinales mejoraron. Luego, cuando fueron asignados en doble ciego a 3 grupos (sin gluten, con 2 g de gluten refinado al día o con 16 g de gluten refinado al día) no hubo diferencia a nivel de síntomas lo cual indicaba que, en los pacientes del estudio, no desempeñaba un papel importante.

En la práctica la eliminación del “gluten” podría significar eliminar los FODMAP ya que el trigo, centeno y cebada los llevan en gran cantidad y la reintroducción del gluten conlleva la reintroducción de estos carbohidratos de difícil digestión.

- Inhibidores de tripsina y de la amilasa (ITA)

Numerosos cultivos de trigo poseen una serie de proteínas de bajo peso molecular que son inhibidores de amilasas y de proteasas⁽⁴²⁾. Estas proteínas descritas por primera vez por un equipo italiano en 1973 desempeñan un papel importante en la protección del grano⁽⁴⁴⁾.

En 2012, Junker y asociados identificaron 2 proteínas ITA⁽³²⁾: la CM3 y la 0.19 las cuales son potentes activadoras de varios elementos del sistema inmune como los macrófagos y las células dendríticas. Los ITA interactúan con el complejo TLR4-MD2-CD14 y conlleva el aumento de marcadores de maduración que a su vez, libera citoquinas inflamatorias en células de pacientes con EC o sin EC y en biopsias de pacientes con EC.

Desde un punto de vista científico, es importante conocer el hecho de que existe la posibilidad de que el trigo contenga más que el gluten dentro de sus agentes inflamatorios. Ahora, desde un punto de vista práctico, esto tiene poca relevancia ya que no es posible retirar el gluten de un producto sin también disminuir los ITA.

Por otra parte también hay que recordar que en la actualidad la definición de la EC incluye la respuesta inmune no solo al gluten sino también a compuestos relacionados, y sería muy interesante pero técnicamente muy difícil comprobar en un estudio doble ciego cómo responde el paciente celíaco si se le administra por ejemplo ITA sin gluten.

3) Intestino y enfermedades reumatológicas

A) Espondiloartritis enteropática

La importancia del intestino en las espondiloartritis es un hecho reconocido. La artritis enteropática es una forma de artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, que también se observa en patologías intestinales como la enfermedad de Whipple, la enfermedad celiaca y en el by-pass intestinal.

Se sabe que la mayoría de los pacientes con espondiloartropatía no tienen manifestaciones intestinales, pero los estudios histológicos han demostrado que una proporción de estos pacientes tienen inflamación intestinal subclínica generalmente en el íleon. En el estudio de Simenon⁽⁴⁵⁾ y col se analizaron de manera retrospectiva las biopsias intestinales e ileocolonoscopias de 96 pacientes con espondiloartropatía seronegativa, 17 pacientes con osteoartritis y 19 pacientes con discomfort abdominal crónico. Se evidenciaron lesiones inflamatorias intestinales en el 66,7 % de los paciente con espondiloartropatía, en el 12,5 % de los pacientes con osteoartritis y en el 15,8 % de los pacientes con discomfort abdominal crónico.

Estudios retrospectivos de pacientes con espondiloartropatía (excluyendo los que tienen AP y los que tienen SpA asociada a EII) muestran que un elevado porcentaje tiene evidencia de inflamación intestinal a nivel micro y macroscópico con íleo-colonoscopia⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾. Es interesante destacar que cuando se comparan pacientes tratados y no tratados con AINEs, se confirma que los AINEs no muestran relación con la aparición de estas lesiones intestinales.

Estas últimas se pueden dividir en 2 tipos: inflamación aguda parecida a la enterocolitis infecciosa y cambios inflamatorios crónicos similares a los que se observan en las etapas tempranas de la enfermedad de Crohn⁽⁴⁸⁾. Los cambios inflamatorios agudos incluyen una estructura de mucosa normal con infiltración del epitelio con neutrófilos y eosinófilos, formación de abscesos e infiltración de la lamina propia con células polimorfonucleares. Los cambios histológicos crónicos incluyen distorsión de las criptas, celularidad mixta de la lamina propia y agregados linfoides basales⁽⁴⁹⁾.

En un estudio prospectivo, de 354 pacientes con SpA, se encontraron lesiones intestinales agudas con ileo-colonoscopia en el 72 %. Las lesiones crónicas resultaron

ser levemente más prevalentes que las agudas ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. Las lesiones crónicas eran más frecuentes entre pacientes cuya historia familiar era positiva para SPA. Lesiones inflamatorias intestinales se encontraron en el 61,5 % de los pacientes sufriendo EA clásica (51 % con lesiones crónicas y 10,5 % con lesiones agudas). En el seguimiento con ileo-colonoscopia, las tasas de remisión eran similares (aproximadamente 44 %) para los tres grupos de pacientes: con lesiones agudas, con lesiones crónicas y sin lesiones. Ninguno de los pacientes con histología inicialmente normal termino desarrollando EII. Los marcadores de riesgo para el desarrollo de EII fueron: historia de episodios de diarrea, elevación de marcadores inflamatorios, lesiones intestinales de tipo inflamatorio crónico y HLA-B27 negativo en presencia de sacro-ileitis o EA. En este estudio los pacientes con HLA-B27 negativo y con EA tuvieron mayor probabilidad de desarrollar EII ⁽⁵²⁾. También sugiere que la ileo-colonoscopia puede ser de utilidad, especialmente en pacientes HL-B27 negativos, para identificar pacientes con enfermedad de Crohn asintomática y temprana. Es importante hacer una clara distinción entre pacientes con lesiones parecidas a las de la enfermedad de Crohn en etapas subclínicas y las lesiones pre-clínicas encontradas en pacientes con SPA que se asocian con la enfermedad de Crohn. Esto es potencialmente relevante desde un punto de vista clínico porque a la mayoría de los pacientes con SPA se les prescribirá AINEs los cuales se asocian con lesiones inflamatorias del intestino ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Se han encontrado lesiones inflamatorias en pacientes con SPA y que no están tomando AINEs y por otra parte, se ha visto que la resolución de lesiones intestinales ocurre en pacientes que siguen tomando AINEs ⁽⁴⁹⁾. Lesiones inflamatorias intestinales subclínicas también fueron encontradas en 16 % de los pacientes que tenían artritis psoriásica ⁽⁵⁶⁾.

B) Papel del microbiota intestinal

Muchos estudios apoyan la noción de que el microbiota intestinal desempeña un papel importante en la génesis de enfermedades reumatológicas o autoinmunes aunque el mecanismo fisiopatológico subyacente aun no está bien entendido.

- Interacción entre la microbiota y el dolor lumbar

En estudios animales, las ratas con un HLA-B27 transgénico tienen menos síntomas de espondiloartropatías cuando se les cría en un ambiente libre de gérmenes⁽⁵⁷⁾. Sin embargo, desarrollan artritis cuando se introducen bacterias comensales tales como *Bacteroides vulgatus*⁽⁵⁸⁾. Las ratas con un HLA-B27 transgénico, después de ser transferidas a una colonia “convencional”, empiezan a sufrir síntomas similares a los de la espondilitis anquilosante (EA). Estos estudios indican el papel del microbiota y de la susceptibilidad genética en el inicio de la respuesta inflamatoria.

La microbiota de la cavidad oral (con mas de 700 especies bacterianas contempladas solo en esta cavidad) tiene un papel en el desarrollo de la peri-odontitis. También se ha visto que la peri-odontitis está vinculada con la espondilitis anquilosante (EA) y que los pacientes con EA tienen mayor probabilidad de sufrir peri-odontitis⁽⁵⁹⁾. Al comparar los pacientes con EA con población general, se observa que los pacientes con EA tienen un nivel más alto de anti-*Pophyromonas gingivalis*⁽⁶⁰⁾ lo cual sugiere una potencial interacción entre microbiomas específicos y la EA.

A pesar de la alta tasa de paso trans-generacional de la EA, la tasa de concordancia entre gemelos no es del 100 %^(61, 62). El ambiente microbiano podría desempeñar un papel en un terreno genético con el HLA-B27 positivo. Sin embargo, el papel de desencadenantes microbianos en los casos de EA sigue siendo controvertido⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. El estudio de Martínez y col.⁽⁶⁶⁾ sugiere que la infección está en estrecha relación con pacientes con espondiloartritis. Muestra que el 56 % de los pacientes con SpA tenían infecciones de tracto respiratorio superior, sistema urinario y de intestino. Además, los pacientes con HLA-B27 positivo tienen una tasa de infecciones más alta y el intestino se encuentra más frecuentemente involucrado.

Algunas bacterias como la *Klebsiella pneumoniae* y el *Bacteroides vulgatus* han sido categorizadas como “importantes” en la patogenia de la EA⁽⁶⁷⁾. Algunos estudios muestran que la *Klebsiella pneumoniae* tiene el papel mas preponderante. El estudio de Ebringer y col.⁽⁶⁸⁾ mostró que la EA esta muy vinculada con la presencia fecal de la *K. pneumoniae* cuando la enfermedad se encuentra en estado de inflamación activa. En

un estudio similar, se evidenció que la presencia fecal de la *Klebsiella aerogenes* está vinculada con la sinovitis periférica en pacientes con HLA-B27 positivo⁽⁶⁹⁾. Por otro lado, dos estudios, mostraron que la presencia del anticuerpo contra *K. Pneumoniae* esta muy vinculada con inflamación intestinal en pacientes con EA en su forma axial^(70, 71). Ahora, otros estudios no han evidenciado el mismo fenómeno⁽⁷²⁾. El estudio de Stone et al.⁽⁷³⁾ no encontró una relación causal entre la presencia de la *K. pneumoniae* y la EA. Estos resultados contradictorios fueron posiblemente debidos a errores estadísticos o al hecho de que los pacientes estaban en distintas etapas de la enfermedad⁽⁷⁴⁾.

- Papel del microbioma intestinal en EA

El intestino humano hospeda trillones de bacterias lo cual constituye un microbioma complejo que, naturalmente, tiene una importancia crucial para la salud del intestino⁽⁷⁵⁾. Las alteraciones de la flora pueden llevar a numerosas enfermedades incluyendo diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica...⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾ Aproximadamente un 70 % de las pacientes con EA tienen inflamación subclínica del intestino lo cual indica que estas dos enfermedades podrían ser entidades similares con un origen común: la disbiosis intestinal⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. Recientemente, se ha mostrado que la aparición de la espondiloartritis es influenciada por el microbioma intestinal⁽⁸³⁻⁸⁶⁾. Su papel en la EA es también sugerido por numerosos estudios^(77, 88) y la EA puede ser asociada al síndrome de intestino irritable^(89, 90). Durante la fase activa de la enfermedad, muchos pacientes tenían una tasa alta de IgA sugiriendo translocación microbiana y falla de la barrera intestinal⁽⁹¹⁾. Un estudio reciente mostró que en el íleon terminal de los pacientes con EA (comparando con población general), están muy presentes 5 familias de bacterias: *Lachnospiraceae*, *Rikenellaceae*, *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae* y *Bacteroidaceae*⁽⁸⁰⁾. A la vez, dos familias bacterianas se encuentran en escasa cantidad: *Ruminococcaceae* y *Rikenellaceae*. En el estudio de Stabbings et al⁽⁹²⁾, se observó un tasa más alta de bacterias reductoras de sulfato (que estaban implicadas en la aparición de SII) en pacientes con EA. Además, se observó que la lactancia materna induce una flora intestinal distinta de la que induce la lactancia artificial y que esta última es factor de riesgo para la aparición de EA. Montoya y su equipo también observaron que la lactancia materna

protege contra la EA⁽⁹³⁾. Ambos expresan la idea que la influencia de la lactancia materna en el desarrollo de la EA involucra una interacción directa entre las proteínas de la leche humana y el sistema inmune del recién nacido o una interacción indirecta que involucra la flora intestinal.

Se ha evidenciado en ratones que las bacterias anaerobias del intestino desencadenaban entesopatia anquilosante mientras que la inflamación de las articulaciones era bloqueada en el caso de los ratones criados en un ambiente libre de gérmenes⁽⁹³⁾. El estudio realizado por Rath y col.⁽⁵⁸⁾ demostró que seis bacterias comensales (entre las cuales *Bacteroides vulgatus*) pueden causar colitis y gastritis en ratas con HLA-B27 transgénico.

Tomadas juntas, existen múltiples evidencias de que la microbiota intestinal contribuye a la aparición de espondiloartropatías^(95, 96). Por ende, la caracterización de las especies bacterianas asociadas con la EA o con alguna otra enfermedad causante de dolor lumbar y el mecanismo exacto por el cual la microbiota intestinal actúa en la aparición o progresión de la enfermedad es motivo de futuras investigaciones.

- Afectación del dolor lumbar por el microbioma intestinal

Mientras que la demostración de que el microbioma intestinal tiene un papel en la progresión de la EA está siendo cada vez más evidente. Varios mecanismos han sido sugeridos para explicar como la flora intestinal puede conllevar la aparición de la EA. Los mecanismos contemplados son tres teorías: la alteración de la permeabilidad intestinal, la estimulación de la respuesta inmune y el mimetismo molecular. Existe una desregulación entre el microbioma intestinal y el sistema inmune cuando se altera la flora intestinal⁽⁶³⁾.

- Alteración de la permeabilidad intestinal

El epitelio intestinal es una importante barrera química y biomecánica contra los microorganismos patógenos y comensales⁽⁹⁷⁾. Una de sus funciones es mantener la homeostasis tisular al regular las interacciones entre el huésped y la flora intestinal.

Cuando existe un problema en las uniones intercelulares del epitelio intestinal, esto conlleva un aumento de la permeabilidad intestinal que se llama intestino permeable. La disbiosis de la flora intestinal puede llevar a degradar la barrera y aumentar la penetración del microbioma comensal lo cual es importante en el mecanismo de aparición de la enfermedad ⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾.

Los pacientes con EA y sus familiares en primer grado tienen una tasa mas elevada de intestino permeable que la población general ⁽¹⁰¹⁾. Kerr y su equipo mostraron que las ratas con HLA-B27 tienen una tasa de permeabilidad intestinal cinco veces superior a la de las ratas del grupo control ⁽¹⁰²⁾. Los cambios en la permeabilidad intestinal ocurren antes de la inflamación del intestino ⁽¹⁰³⁾. Una parte tóxica de las endotoxinas, los lipopolisacáridos (LPS), inducen una seria respuesta inflamatoria sistémica al entrar en la sangre. Las evidencias preliminares sugieren que los altos niveles séricos de LPS y de proteínas unidas a ácidos grasos están presentes en EA lo cual se asocia con permeabilidad intestinal⁽⁹⁷⁾.

- Estimulación del sistema inmune

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa que protege al organismo de los agentes infecciosos. Durante la respuesta inmune innata, los macrófagos intestinales desempeñan un papel fundamental protegiendo la función de la barrera intestinal y contra los comensales. Los receptores de los macrófagos pueden reconocer microorganismos como son las bacterias o los virus ^(82, 104-108).

Varias comunicaciones indicaron que la disfunción de los macrófagos intestinales puede aumentar la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII)⁽¹⁰⁹⁻¹¹²⁾ y que las bacterias de la luz intestinal pueden inducir una diferenciación hacia distintos tipos de macrófagos con funciones distintas. Los macrófagos se dividen en 2 tipos: M1 y M2⁽¹¹³⁾. Los M1 producen relativamente mas citoquinas pro-inflamatorias incluyendo el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la interleuquina 12 (IL-12). En cambio, los macrófagos M2 actúan como anti-inflamatorios en numerosas alteraciones⁽¹¹⁴⁾.

El aumento de macrófagos M1 se observó en pacientes con patologías tales como la EA y la enfermedad de Crohn. Lo inesperado es que numerosos pacientes con EA también tenían los M2 aumentados. Esto podría explicar la razón por la cual con

frecuencia no se observa inflamación intestinal: el aumento de macrófagos M1⁽¹¹⁵⁾ es contra-balanceado por el aumento de los macrófagos M2. En otro estudio realizado por Vandooren y col. se describe una expresión aumentada de los marcadores M2 CD163 y el CD200R asociados a un descenso de los mediadores pro-inflamatorios incluyendo el TNF α y la IL-1 β ⁽¹¹⁴⁾ en pacientes con diagnóstico de espondiloartritis (SpA). También se observó que los niveles de IL-23 producidos por los M2 de la médula ósea aumentaban en pacientes con EA⁽¹¹⁶⁾.

Sin embargo, a pesar de todos los estudios aquí citados, la distribución de los diferentes subconjuntos de macrófagos aún no están completamente esclarecida y existe la posibilidad de que la inflamación intestinal (aguda o crónica) sea debida a diferentes situaciones patológicas.

- Mimetismo molecular o reactividad cruzada

El mimetismo molecular se define como la similitud entre antígenos extraños y antígenos “propios”⁽¹¹⁷⁾. Estos antígenos extraños activan el sistema inmune que termina produciendo anticuerpos. Estos último reaccionan con los agentes infecciosos pero también se unen con los antígenos propios lo cual conlleva inflamación y daño tisular. La teoría del mimetismo molecular o de la reactividad cruzada es otro mecanismo que podría desencadenar EA⁽¹¹⁸⁾ mientras que el mimetismo molecular es el mayor mecanismo de aparición en la fiebre reumática⁽¹¹⁹⁾.

El propio HLA-B27 puede tener reactividad cruzada con bacterias Gram negativas. Por ejemplo, la *Klebsiella* posee varios antígenos con similitudes de superficie que conllevan a una reacción cruzada con el HLA-B27 o con antígenos propios. Una secuencia homóloga de 6 aminoácidos ha sido encontrada en el antígeno HLA-B27.1 (posiciones 72 hasta 77) y la *Klebsiella pneumoniae*-nitrogenasa (posiciones 188 hasta 193)⁽¹²⁰⁾. También se ha mostrado que la pullulanasa DRDE, enzima proteica de *Klebsiella*, tiene una porción idéntica (posición 596 hasta 599) al HLA-B27 en sus posiciones 74 hasta 77⁽¹²¹⁾. Los extractos antigénicos de 5 agentes bacterianos : la *Klebsiella*, el *Enterobacter*, la *Salmonella*, la *Shigella* y la *Yersinia* mostraron reacciones positivas con los anticuerpos producidos por los linfocitos de un conejo HLA-B27 positivo mostrando la presencia de reacción cruzada compartida⁽¹²²⁾. La *Klebsiella* puede estimular al huésped para que produzca diferentes tipos de anticuerpos con

reactividad cruzada y cada tipo se dirige hacia alguna parte específica del cuerpo. En estos casos, son las partes del cuerpo con mayor expresión de antígenos HLA-B27 en superficie los que son más atacados ^(123, 124). Además, también existe un mimetismo entre la pullulanasa A de la *Klebsiella* y las fibras de colágeno (tipo I, III y IV). Esto podría explicar la localización de las lesiones patológicas en EA ⁽¹²¹⁾.

En resumidas cuentas, los anticuerpos anti-*Klebsiella* actúan también como auto-anticuerpos contra antígenos propios del HLA-B27 y colágeno espinal.

A pesar de que numerosos estudios indiquen que la microbiota se asocia con EA, el mecanismo profundo sigue siendo desconocido y se requiere mayor estudio en este campo.

- Estrategias terapéuticas sobre el microbioma intestinal

Los objetivos del tratamiento de las patologías que causan dolor lumbar consisten en reducir los síntomas, mantener una postura normal, una flexibilidad normal, mantener la capacidad a trabajar y reducir las limitaciones funcionales. Los tratamientos incluyen AINEs, inmunosupresores y agentes biológicos ⁽¹²⁵⁾. Sabiendo que los cambios en el microbioma intestinal son un factor importante en el desarrollo de una enfermedad tal como la EA, se les puede considerar como una nueva terapia. Una terapia alternativa cuya meta es la eliminación del agente más plausible (*Klebsiella*) podría ser desarrollada.

- Antibióticos

Se sabe que los antibióticos pueden causar una disminución dramática de la biodiversidad de la flora intestinal. Las manipulaciones del contenido luminal podrían representar una opción terapéutica potencialmente efectiva.

La sulfasalazina tiene un efecto documentado en el momento de exacerbaciones de la EA ⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾. La alteración de la flora intestinal puede ser uno de los mecanismos por el cual actúa esta molécula. Es un estudio multi-céntrico randomizado, la sulfasalazina mejoró la sintomatología a nivel de articulaciones periféricas pero no tuvo efecto en síntomas axiales ⁽¹²⁹⁾.

Debido a la relación entre la EA y ciertas bacterias Gram negativas, varios estudios han ensayado un tratamiento con moxifloxacina para esta patología. Los resultados

muestran que los pacientes mejoran su calidad de vida y que la proteína C reactiva disminuye significativamente después de 12 semanas de tratamiento ⁽¹³⁰⁾. También se ha observado que con algunas plantas provenientes de África del Sur con actividad inhibitoria de la *Klebsiella pneumoniae* se previene la aparición de la EA y se minimiza los síntomas de la enfermedad ⁽¹³¹⁾.

En resumen, es posible que el uso de antibióticos reduzca la carga bacteriana en el intestino de los pacientes con dolor lumbar crónico y que se pueda impedir mayor daño tisular.

- Prebióticos y pro-bióticos

Los pro-bióticos son micro-organismos vivos que, en teoría, colonizan el intestino y brindan beneficios para la salud del huésped ⁽¹³²⁻¹³⁷⁾. Los prebióticos pueden modular la estructura y el metabolismo de bacterias “benéficas” en el colon y así, mejorar la salud del huésped ⁽¹³⁸⁻¹⁴¹⁾. Los efectos de los prebióticos y de los pro-bióticos incluyen la modulación del microbioma intestinal, fortalecimiento de la barrera intestinal y la inmuno-modulación ^(142, 143). La modulación de la flora intestinal con pro-bióticos y prebióticos puede ser un suplemento al uso de los antibióticos.

En el estudio de Amdekar y su equipo ⁽¹⁴⁴⁾, se muestra que el *Lactobacillus casei* tiene un importante efecto anti-inflamatorio y reduce los síntomas de la artritis. En su estudio, el *L. casei* previene la artritis en ratas con histopatología normal al disminuir el daño causado por prostaglandinas. Otro estudio demostró que el *Lactobacillus rhamnosus* puede impedir la recaída por colitis tratada con antibióticos. Por otro lado, un pro-biótico a base de *Bifidobacterium longum* puede disminuir la incidencia de colitis en ratas con HLA-B27 transgénico ⁽¹⁴⁵⁾. Las ratas que ingirieron el *B. longum* tiene un aumento de la proporción de bacterias benéficas y un descenso de las citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1.

Sin embargo, la evidencia para soportar el uso de pro-bióticos como tratamiento es aun controvertida y con falta de conclusiones claras. En un ensayo controlado aleatorizado realizado por Jenks y su equipo, se incluyeron a 63 pacientes con diagnóstico de espondiloartritis. 32 pacientes tomaron un pro-biótico y 31 pacientes tomaron un placebo. Al final del estudio, no había diferencia significativa entre ambos grupos ⁽¹⁴⁶⁾. En un estudio similar con 147 pacientes diagnosticados de

espondiloartropatía, se dio un pro-biótico o un placebo a los voluntarios con el fin de ver si había un efecto sobre sus síntomas y calidad de vida. En este estudio también se observó que no había diferencia entre el pro-biótico y el placebo ⁽¹⁴⁷⁾.

Hay 4 posibles explicaciones para estos hallazgos: los pro-bióticos podrían no tener efecto en la espondiloartritis, un tiempo de toma de pro-bióticos mas amplio podría ser necesario, es posible que los pro-bióticos ayuden en etapas tempranas de la SPA y también es posible que un mayor benéfico necesite una dosis mas importante o una mezcla de varios agentes pro-bióticos.

En suma, la evidencia sugiere que los pro-bióticos y prebióticos pueden ser una estrategia terapéutica para el dolor lumbar inflamatorio, sin embargo se necesitan mas estudios de intervención para investigar su eficacia y explorar como la microbiota del huésped interactúa con los pro y prebióticos.

- Dieta

Se sabe que la composición del microbioma en adultos es relativamente estable pero su concentración, en cambio, puede ser manipulada con medios dietéticos ^(148, 149). Por ejemplo, se ha mostrado que una alta ingesta de carbohidratos, especialmente los oligosacáridos pueden estimular el crecimiento del *Bifidocaterium*, *Klebsiella*, *Clostridium* y *Escherichia coli* en el colon humano ⁽¹⁵⁰⁾. Además, las dietas de alta energía han mostrado ser facilitadoras de la absorción de los lipo-polisacáridos bacterianos por las propias bacterias ⁽¹⁵¹⁾. Varios estudios indicaron que una dieta baja en almidón tiene beneficios potenciales en la EA. Los almidones son fraccionados en azucares simples que son esenciales para el crecimiento de la flora intestinal ⁽¹²⁵⁾. La mayoría de las bacterias intestinales ayudan en el proceso de fermentación del almidón con lo cual, la reducción de la ingesta de almidón podría beneficiar a los pacientes con EA ⁽¹⁵²⁾.

El estudio de Ebringer ⁽⁹¹⁾ mostró que 36 pacientes con EA en fase activa se beneficiaron de una dieta baja en almidón. Los pacientes tuvieron que hacer la dieta durante 9 meses. Al final, los síntomas y las necesidades analgésicas disminuyeron de manera significativa. También disminuyeron la velocidad de eritro-sedimentación y los

niveles de IgA sérica. En conclusión, la dieta baja en almidón puede ser beneficiosa en el manejo de pacientes con EA.

Por tanto, es posible que los cambios dietéticos actúen sobre la flora bacteriana y por ende sobre la situación clínica de los pacientes.

- Trasplante de microbios fecales (*Fecal Microbial Transplantation*)

El trasplante de microbios fecales (TMF) es la transferencia de heces desde un donante sano con el fin de restaurar una comunidad microbiana en el intestino del receptor ⁽¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾. Varios estudios indican que la TMF tiene un efecto curativo tratando la infección recurrente por *Clostridium difficile*. También se ha utilizado en el tratamiento de muchos tipos de desordenes incluyendo enfermedad del intestino irritable, diabetes, alergias, enfermedades neurológicas y obesidad ⁽¹⁵⁶⁻¹⁶³⁾.

En un estudio reciente, 19 pacientes con enfermedad de Crohn fueron tratados con TMF y todos los pacientes completaron 12 semanas de seguimiento. La mayoría de los pacientes tuvieron una mejoría de la sintomatología clínica y la diversidad de la flora intestinal era significativamente más alta después del estudio ⁽¹⁶⁴⁾. En una revisión sistemática, se trató con TMF a 41 pacientes con diagnóstico de síndrome del intestino irritable. Los resultados mostraron una resolución completa de los síntomas en el 76 % de los pacientes ⁽¹⁶⁵⁾. Otro estudio demostró que el TMF mejora la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de síndrome del intestino irritable ⁽¹⁶⁶⁾.

El mecanismo por el cual actúa el FMT es la restauración del microbioma normal del intestino y la regulación de la homeostasis inmunológica del paciente ⁽¹⁵⁷⁾. Sin embargo, el TMF no funciona en todas las patologías: un estudio del 2015, mostró que en el caso de la colitis ulcerosa no hay diferencias (endoscópicas o clínicas) entre el grupo experimental y el grupo placebo ⁽¹⁶⁷⁾. Claramente, se necesitan más estudios para saber las condiciones de la eficacia del TMF.

Ahora, la TMF no ha sido evaluada en patologías que causen dolor lumbar y en ese campo particular se requiere más evidencia. A pesar de su enorme potencial, existen controversias en el uso del TMF. Por una parte, los donantes podrían transmitir infecciones de manera involuntaria a través de este proceso ⁽¹⁶⁸⁾.

Se requieren mas estudios para dilucidar la composición exacta del ecosistema que se administra lo cual permitiría aumentar la seguridad y la eficacia del tratamiento. A pesar de que existan numerosas áreas de incertidumbre en lo que tiene que ver con esta tecnología, es plausible que el campo de la manipulación microbiana con el fin de tratar el dolor lumbar crónico sea un área de gran interés médico y científico.

4) Experiencia previa y diseño del estudio

En el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda hay experiencia en dolor lumbar crónico, en espondiloartritis, y en SGNC. Se describió en este hospital la SGNC en pacientes con fibromialgia y linfocitosis intra-epitelial en la biopsia duodenal. Esta descripción incluyó pacientes con espondiloartritis. Posteriormente también se describió como nuevo concepto la espondiloartritis enteropática por SGNC en un grupo de cuatro pacientes con espondiloartritis axial bien definida que respondió de forma clara a la DSG ⁽¹³⁾.

La experiencia en la SGNC ha propiciado que exista una consulta monográfica en el servicio de reumatología donde se atienden preferentemente pacientes con dolor crónico refractario derivados desde diferentes áreas Sanitarias de Madrid, en los que se ha buscado la SGNC. Este trabajo retrospectivo pretende analizar la información de estos pacientes registrados en una base de datos, recogiendo todos los pacientes de la base de datos con dolor lumbar crónico en los que se ha sospechado espondiloartritis y que han realizado DSG durante al menos cuatro meses. El criterio de incluir pacientes con dolor lumbar crónico que llegan a la consulta de reumatología de un hospital universitario de nivel terciario se asemeja al criterio para incluir pacientes que se utilizó para elaborar los criterios ASAS de espondiloartritis axial, que incluyó pacientes con dolor lumbar crónico que llegaron a una consulta de un experto en espondiloartritis. En nuestro estudio no se definió la edad de inicio por debajo de los 45 años, sino de los 55 años, con el objetivo de evitar el factor de confusión de la espondiloartrosis en la evaluación de la respuesta al tratamiento, sin prejuzgar que el dolor de la espondiloartritis tiene que comenzar antes de los 45 años. Teniendo en

cuenta los problemas diagnósticos y de interpretación de la causa del dolor lumbar crónico, no se ha excluido del estudio a pacientes diagnosticados de patología discal (por ejemplo procedentes de la Unidad del Dolor) o de fibromialgia. Por otra parte al no ser la intervención del estudio una intervención farmacológica no es necesario ajustarse a criterios de clasificación definidos requeridos en los estudios de tratamientos farmacológicos.

Las posibilidades de intervención para modificar el origen intestinal del dolor lumbar son: los pre y probióticos, la dieta, los antibióticos, y el trasplante de material fecal. De estas cuatro posibilidades este estudio contempla la intervención dietética desde el punto de vista de la SGNC. Se definió como criterio de inclusión haber realizado DSG durante al menos cuatro meses porque es el tiempo medio estimado que tarda en manifestarse la respuesta a la DSG.

En cuanto a las variables de desenlace, en lugar de utilizar la variación en cuestionarios de los que no se dispone retrospectivamente se ha elegido una variable de desenlace que consideramos dura y válida como: Estar asintomático, remisión del cuadro clínico, recuperar vida normal, volver a trabajar, pasar de vida limitada en cama o silla de ruedas a poder pasear, recuperar independencia para el cuidado de la higiene personal si había dependencia de otras personas, retirada de morfínicos, o disminución del consumo de analgésicos en más de un 50%.

Así, el objetivo principal del estudio es describir en un número amplio de pacientes la SGNC como causa de dolor lumbar crónico en pacientes de una consulta de reumatología con dolor sugerente de espondiloartritis, y buscar su frecuencia en este grupo de pacientes

De forma análoga a la espondiloartritis indiferenciada en la que no hay patrón oro definido como herramienta diagnóstica, uno de los problemas más importantes con la SGNC es la ausencia de un marcador diagnóstico específico, de forma que es importante obtener información sobre variables que puedan ser útiles para predecir la

respuesta a DSG. En este sentido definimos en base a la experiencia clínica las variables que consideramos candidatas para tener utilidad clínica predictiva.

Desde el punto de vista clínico se considera la presencia de familiar celíaco, vitíligo , historia de hiperprolactinemia, psoriasis personal, hipotiroidismo autoinmune, aftosis oral, diagnóstico previo de síndrome de intestino irritable, síntomas digestivos, síndrome de fatiga crónica, historia de ferropenia crónica o reiterada, migraña.

Desde el punto de vista de la enteropatía por gluten se considera el tipado genético HLA DQA1 – DQB1 y la biopsia duodenal.

Desde el punto de vista analítico se consideran datos de autoinmunidad y datos de déficit nutricional.

II – Hipótesis y Objetivos

La hipótesis de este estudio es: “ la sensibilidad al gluten no celíaca puede tener entre sus manifestaciones dolor lumbar crónico relacionado con espondiloartritis, y una proporción de estos pacientes responde a la dieta sin gluten a pesar de no tener criterios diagnósticos de enfermedad celíaca. “

Los objetivos del estudio son:

- Describir la sensibilidad al gluten no celíaca asociada al dolor lumbar crónico severo refractario relacionado con espondiloartritis.
- Analizar los factores clínicos, analíticos, genéticos, e histológicos que se asocian con la respuesta a dieta sin gluten en estos pacientes.

III - Metodología

Estudio analítico de cohorte retrospectivo que describe la evolución de pacientes con dolor lumbar crónico con sospecha de espondiloartritis que han realizado dieta sin gluten, comparando los que han respondido y los que no han respondido con dicha dieta.

Fuente de pacientes

Los pacientes provienen de la consulta externa monográfica de dolor crónico refractario del servicio de Reumatología del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Esta consulta tiene dedicación especial a la sensibilidad al gluten dentro de un Servicio de Reumatología. Es práctica habitual en esta consulta ofrecer a los pacientes estudio de sensibilidad al gluten no celíaca, e intentar dieta sin gluten como prueba terapéutica.

Los pacientes se seleccionaron retrospectivamente en mayo 2014 a partir de la base de datos de esta consulta de reumatología, en la que habían sido registrados como pacientes con sospecha de espondiloartritis entre 2009 y mayo 2014. Se descartaron los pacientes que no pudieron ser localizados para entrevista sea presencial o telefónica.

Se recogieron los datos retrospectivamente de las historias clínicas, y de entrevista telefónica o presencial.

Los datos fueron recogidos sobre el formulario que se encuentra en el Anexo.

El análisis posterior de datos se hizo de forma anónima, utilizando un código numérico que identifica a cada paciente.

Inclusión de pacientes

Se realizó el corte de la base de datos en mayo 2014, realizando el análisis de los registros con dolor lumbar crónico con sospecha de espondiloartritis. Se incluyó todos los pacientes que cumplían estos cuatro criterios:

- Paciente con dolor lumbar crónico severo refractario registrado en la base de datos con sospecha de espondiloartritis.
- El paciente había realizado dieta sin gluten (con o sin retirada de lácteos, lactosa) durante al menos 4 meses.
- La serología específica de enfermedad celíaca fue negativa antes de iniciar dieta sin gluten (anti transglutaminasa, anti péptido deamidado de gliadina) . Si se había realizado biopsia duodenal no había atrofia de vellosidades.
- Edad: 18 a 55 años al inicio de la dieta sin gluten.

Exclusión de pacientes

Se excluyeron a los pacientes que cumplían alguno de estos criterios:

- Paciente con otra causa de dolor lumbar como patología tumoral
- Paciente con fractura vertebral
- Paciente con intervención quirúrgica de la columna
- Paciente con serología positiva para EC

Se permitió la entrada de pacientes con diagnóstico previo de cualquier forma de espondiloartritis. Se permitió la entrada de pacientes con fibromialgia, con patología discal sin radiculopatía, con depresión o que estaban de baja laboral por su dolor lumbar.

Se recogió de las historias clínicas el motivo por el que se había sospechado espondiloartritis:

- Dolor lumbar inflamatorio/ sugerente de espondiloartritis, según consta en la historia. Además se registró el dolor lumbar como inflamatorio con criterios ASAS si constaba en la historia clínica esta información o si había sido diagnosticado de espondiloartritis ESSG con dolor lumbar inflamatorio.
- Resonancia magnética de sacroilíacas al menos sugerente o con sospecha de sacroileitis (alteraciones estructurales, erosiones, edema discreto). Además se registró si había en la historia información para clasificar las alteraciones de la RM con criterios ASAS de sacroileitis (edema marcado, evidente)
- Radiografía simple o TC al menos sugerente o con sospecha de sacroileitis, según constaba en la historia. Además se registró si podía ser clasificado como sacroileitis radiológica con criterios ASAS si constaba en la historia grado 2 bilateral, grado 3, grado 4, o términos como clara, evidente, fusión de sacroilíacas, o constaba en la historia clínica diagnóstico de sacroileitis por radiología simple.
- Historia personal o familiar de espondiloartritis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis, o artritis reactiva.
- Diagnóstico previo de espondiloartritis por un reumatólogo, según constaba en historia clínica.

Se registró edad, sexo, edad de inicio y años de evolución del dolor lumbar crónico.

Se recogió en las historias clínicas la información pertinente permitiendo afirmar si los pacientes podían retrospectivamente ser clasificados como espondiloartritis axial (criterios ASAS).

Intervención

Dieta sin gluten estricta guiada por la Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten de Madrid.

A todos los pacientes se les añadió suplementos orales de vitaminas, minerales, y de hierro si existía ferropenia

Además se recomendó restringir o evitar lácteos dependiendo de la tolerancia.

Definición de respuesta a dieta sin gluten

La respuesta a la dieta sin gluten se clasificó con arreglo a las siguientes definiciones:

1- Mejoría exigente

El paciente refiere que ha mejorado de forma clara del dolor lumbar en relación con la dieta sin gluten, y además ha conseguido al menos alguno de los siguientes objetivos:

- Estar asintomático.
- Remisión del cuadro clínico (se acepta como remisión del cuadro clínico el paciente que ya no tiene el dolor severo crónico permanente, aunque tenga lumbalgia ocasional).
- Recuperar vida normal, si no la podía hacer.
- Volver a trabajar, si no podía trabajar.
- Pasar de vida limitada en cama o silla de ruedas a poder pasear.
- Recuperar independencia para el cuidado de la higiene personal si había dependencia de otras personas.
- Retirada de mórnicos
- Disminución de más de un 50% del consumo de fármacos analgésicos.

2- Mejoría parcial

El paciente refiere mejoría del dolor lumbar, pero no cumple criterios de mejoría exigente, y refiere mejoría de síntomas digestivos, o de otros síntomas como aftosis oral, migraña, uveítis o psoriasis.

3-Sin mejoría

El paciente después de haber realizado la dieta sin gluten durante 4 meses no refiere beneficio relevante. Su situación clínica sigue siendo la misma.

Se registró si el paciente había tomado gluten y si había notado recidiva de dolor lumbar o de alguno de los síntomas típicos de la sensibilidad al gluten (digestivo, astenia, aftas) tras tomar gluten.

Factores analizados como posibles predictores de respuesta a dieta sin gluten

Se analizaron los siguientes factores que se postulan relacionados a la respuesta a la dieta sin gluten:

- Presencia de HLA DQ2.5 (DQA1*05 DQB1*02), o DQ2.2 (DQA1*02 DQB1*02) o DQ8 ((DQA1*03 DQB1*0302)

- Enteropatía Marsh tipo 1 en biopsia duodenal definida como la presencia de al menos 25 linfocitos intra-epiteliales por 100 enterocitos en la tinción con anti-CD3. (si /no). Número de linfocitos (variable cuantitativa)

Las biopsias duodenales fueron vistas y analizadas con técnica de inmunohisto-química por la misma anatomo-patóloga del Hospital Puerta de Hierro con el fin de disminuir un posible sesgo inter-observador.

- TGT + PDG, cuantitativo

- Familiar en primer o segundo grado con diagnóstico de enfermedad celíaca.

- Vitíligo

- Historia de hiperprolactinemia
- Psoriasis personal
- Hipotiroidismo autoinmune
- Aftosis oral
- Diagnóstico previo de Síndrome de intestino irritable
- Síntomas digestivos: pirosis, RGE, meteorismo, diarrea, estreñimiento
- Síndrome de fatiga crónica
- Historia de ferropenia crónica o reiterada
- Migraña severa
- Presencia de astenia crónica
- Presencia de fatiga mental
- Datos analíticos de autoinmunidad: factor reumatoide, anticuerpos anti-tiroideos, anti-nucleares, anti-cardiolipina, anti-péptido cíclico citrulinado.
- Datos analíticos de déficit nutricional: ferritina, colesterol, Cu, Zn, vitamina D, vit B12, fólico. Los rangos de normalidad que se tomaron para los marcadores nutricionales son los del laboratorio clínico del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Registro de la información

El registro de la información se realizó a partir del contenido de las historias clínicas y de entrevistas telefónicas. No se realizó una revisión retrospectiva de los estudios de imagen.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas mediante frecuencias absolutas y relativas; y en las variables numéricas, mediante la media y desviación estándar o mediana y percentiles 25 y 75, según cumplimiento de la asunción de normalidad.

El análisis univariante se llevó a cabo con la prueba de Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher para contraste de hipótesis de variables categóricas.

Se ha llevado a cabo un análisis univariante de regresión logística, para estimar la asociación de factores con la respuesta a la dieta sin gluten. En este caso, la mejoría exigente y la mejoría parcial se unificaron en una sola categoría de “Respuesta” frente a “No respuesta”. La variable dicotómica “Respuesta” se fija como variable dependiente y como independiente las variables recogidas en la historia clínica. El tamaño del efecto se representa mediante Odds Ratio (OR) y su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

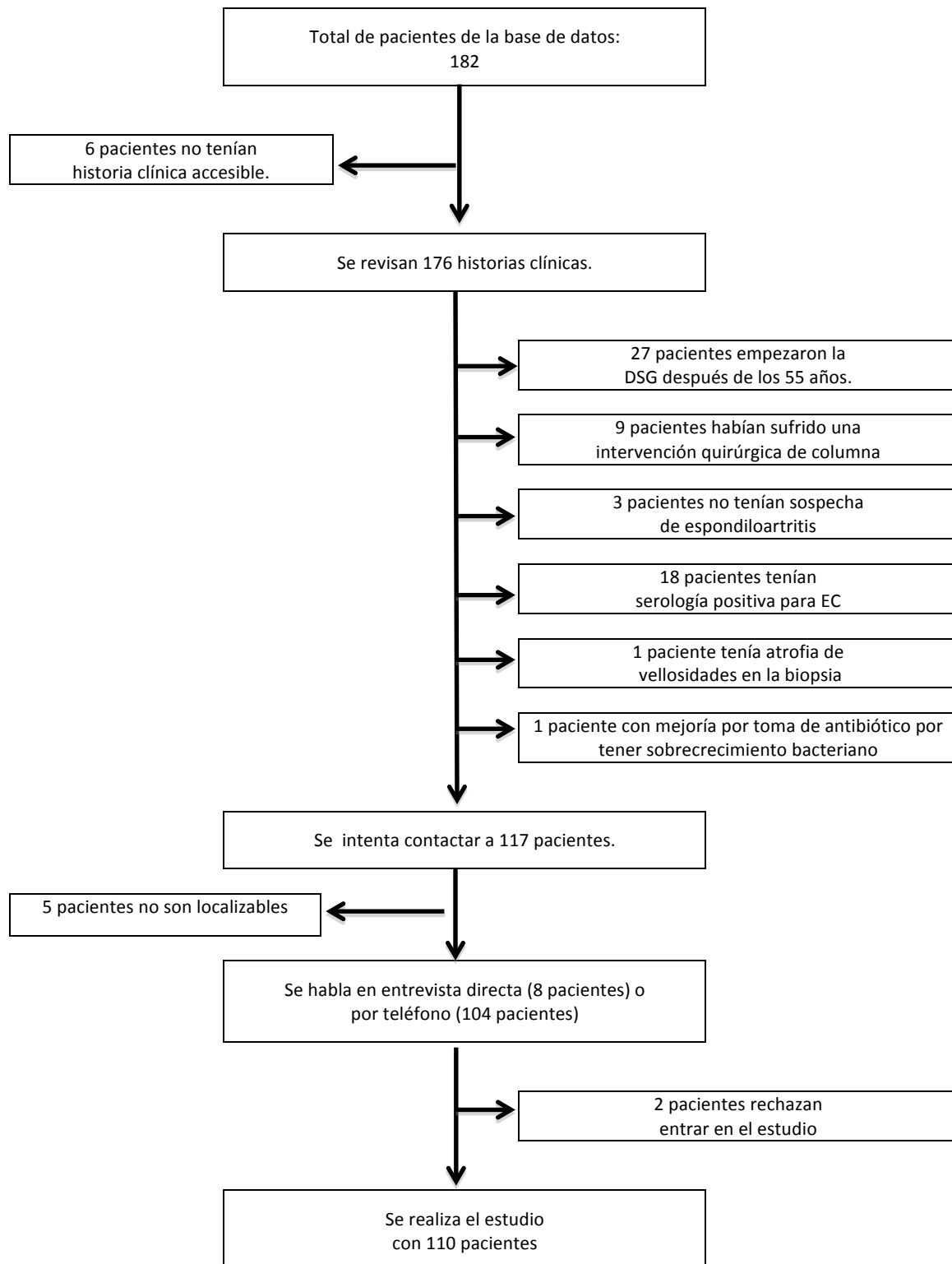
El nivel de significación se ha fijado en 0,05 para todos los contrastes.

El paquete estadístico utilizado es Stata/IC v.14.1. (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP.)

IV - Resultados

1) Selección de sujetos para su inclusión en el estudio

En mayo 2014, se obtuvo un listado de pacientes atendidos desde 2009 hasta mayo 2014 con dolor lumbar y sospecha de espondiloartritis a los que se les había recomendado dieta sin gluten. El listado inicial fue obtenido de la base de datos del Servicio de Reumatología y constaba de 182 pacientes.



2) Descripción de la población del estudio

Se incluyeron 110 pacientes para el estudio, 99 mujeres y 11 hombres.

La edad osciló entre los 22 hasta 55 años con una media de 44,5 años.

La tabla siguiente muestra la repartición por edades:

Rango de edad	Número de pacientes	Porcentaje
De 20 a 29 años	5	4 %
De 30 a 39 años	23	21 %
De 40 a 49 años	48	44 %
De 50 a 55 años	34	31 %
Total	110	

La edad de inicio del dolor lumbar fue desde los 5 años hasta los 48 años con una media de 30 años. El 88,5 % de los pacientes empezaron a sufrir DLI antes de los 40 años y el 95, 19 % antes de los 45 años.

El tiempo de duración del dolor lumbar fue desde 1 año hasta 49 años con una media de 15,5 años. El percentil 25 está en 10,5 años y el percentil 75 está en 27 años.

77 pacientes tuvieron dolor lumbar inflamatorio sugerente de espondiloartritis. De estos en 45 se ha considerado retrospectivamente dolor lumbar inflamatorio con criterios ASAS.

57 pacientes tuvieron radiografía simple con sospecha de sacroileitis. De estos se ha considerado retrospectivamente que cumplen criterios ASAS de sacroileitis en 16 pacientes.

41 pacientes tuvieron RM de sacroilíacas con sospecha o sugerente de sacroileitis. De éstos, consta edema con criterio ASAS de sacroileitis en 3 pacientes.

78 pacientes tuvieron historia personal o familiar de espondiloartritis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis o artritis reactiva.

Diagnóstico previo de espondiloartritis por un reumatólogo: 95 pacientes. En la mayor parte de los casos se trataba de juicios clínicos sin explicitación de los criterios de clasificación utilizados, utilizando términos amplios como espondiloartritis indiferenciada. En siete pacientes había diagnóstico de espondilitis anquilosante.

Se ha clasificado retrospectivamente como espondiloartritis axial que cumple los criterios ASAS, a 28 pacientes.

El 74,6 % de los pacientes tenían un diagnóstico previo de fibromialgia.

El tiempo de duración de la DSG fue desde 6 meses hasta 7 años con una media de 42 meses.

Las siguientes tablas muestran los antecedentes familiares de los pacientes del estudio:

Historia familiar de enfermedades autoinmunes	N	%
No	49	45,55 %
Sí	61	55,45 %

Historia familiar de enfermedad celíaca	N	%
No	86	78,18 %
Sí	24	21,82 %

La siguiente tabla muestra la frecuencia de las combinaciones alélicas HLA de interés para el estudio (se dispone de los resultados de 107 de los 110 pacientes)

Combinación alélica	N	%
DQ2.5 (DQA1*05 DQB1*02)	31	28,97 %
DQ2.2 (DQA1*02 DQB1*02) Sin DQ2.5	18	18,82 %
DQ8 (DQA1*0301 DQB1*0302) Sin DQ2.5	19	17,76 %
DQ2.5 o DQ2.2	49	45,79 %
DQ2.5 o DQ2.2 o DQ8	65	60,75 %
DQ7.5 (DQA1*0501 DQB5*0301) Sin DQ2.5 ni DQ2.2 ni DQ8	16	14,95 %

La siguiente tabla muestra la frecuencia del HLA B27 (se dispone de los resultados de 88 de los 110 pacientes)

HLA-B27	N	%
No	74	84 %
Si	14	16 %

Desde un punto de visto clínico, se han analizado los siguientes datos:

- Aftosis oral
- Intestino irritable
- Mejoría del dolor con AINEs
- Hipotiroidismo autoinmune
- Psoriasis
- Astenia
- Alteraciones digestivas
- Migraña
- Uveítis
- Ferropenia
- Hiper-prolactinemia
- Fatiga crónica
- Vitíligo
- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Dactilitis
- Entesitis

Aftosis oral actual o pasada	N	%
No	38	34,55 %
Si	72	65,45 %

Pacientes con intestino irritable	N	%
No	58	52,73 %
Si	52	47,27 %

Pacientes que mejoran de la lumbalgia tomando AINEs	N	%
No	73	66,36 %
Si	37	33,64 %

Pacientes con hipotiroidismo autoinmune actual o pasado	N	%
No	87	79,09 %
Si	23	20,91 %

Pacientes con psoriasis actual o pasado	N	%
No	89	80,91 %
Si	21	19,09 %

Pacientes con astenia	N	%
No	1	0,91 %
Si	109	99,09 %

Pacientes con alteraciones digestivas	N	%
No	16	14,55 %
Si	94	85,45 %

Pacientes con migraña actual o pasada	N	%
No	33	30,00 %
Si	77	70,00 %

Pacientes con uveítis presente o pasada	N	%
No	94	85,55 %
Si	16	14,45 %

Pacientes con ferropenia actual o pasada	N	%
No	42	38,18 %
Si	68	61,82 %

Mujeres con hiperprolactinemia actual o pasada	N	%
No	90	91 %
Si	9	9 %

Pacientes con fatiga crónica	N	%
No	78	70,91 %
Si	32	29,09 %

Pacientes con vitíligo	N	%
No	104	94,55 %
Si	6	5,45 %

Pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal actual o pasada	N	%
No	105	95,45 %
Si	5	4,55 %

Pacientes con dactilitis actual o pasada	N	%
No	62	56,36 %
Si	48	43,64 %

Pacientes con entesitis en talón actual o pasada	N	%
No	79	71,82 %
Si	31	28,18 %

En lo que tiene que ver con los marcadores inmunológicos, se han analizado los siguientes:

- Anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP)
- Anti-nucleares (ANA)
- Ac anti-fosfolípidos (Ac APL)
- Anti-TPO
- Factor reumatoide (FR)
- Anti-tiroglobulina

El numero de pacientes con Anti-CCp pedido y realizado fue 16.

El número de pacientes con Ac APL pedido y realizado fue 16

El número de pacientes con el factor reumatoide pedido y realizado fue 27.

Pacientes con Anti-nucleares	N	%
Negativo	15	13,63 %
Positivo	34	30,91 %
No disponible / no realizado	61	55,45 %

Pacientes con anti-TPO	N	%
Negativo	40	36,36 %
Positivo	36	32,73 %
No disponible / no realizado	34	30,91 %

Pacientes con Ac anti-tiroglobulina	N	%
Negativo	61	55,45 %
Positivo	16	14,55 %
No disponible / no realizado	33	30 %

Dentro de los marcadores inflamatorios, se analizó la PCR de los pacientes.

Pacientes con elevación de la PCR	N	%
No	92	83,64 %
Si	18	16,36 %

Los marcadores nutricionales que se han estudiado son:

- Ferritina (15 – 180 ng / mL)
- Vitamina D (37 – 160 nmoles / L)
- Vitamina B12 (200 – 900 pg / mL)
- Ácido Fólico (3 – 20 ng / mL)
- Cobre (70 – 140 μ g / dL)
- Zinc (60 – 150 μ g / dL)
- Colesterol (150 – 200mg / dL)

Pacientes con bajo nivel de ferritina (menor a 15 ng / mL)	N	%
No	73	66,97 %
Si	36	33,03 %

Pacientes con nivel bajo de vitamina D (menor a 37 nmoles / L)	N	%
No	46	43,81 %
Si	59	56,19 %

Pacientes con nivel bajo de vitamina B12 (menor a 200 pg / mL)	N	%
No	100	91,74 %
Si	9	8,26 %

Pacientes con nivel bajo de cobre (menor a 70 μ g / dL)	N	%
No	59	62,77 %
Si	35	37,23 %

Pacientes con nivel bajo de Zinc (menor a 60 μ g / dL)	N	%
No	57	58,76 %
Si	40	41,24 %

Pacientes con nivel bajo de colesterol sérico (menor a 150 mg / dL)	N	%
No	96	87,27 %
Si	14	12,73 %

3) Resultados principales

Respuesta a la DSG

Se clasificó la evolución del dolor lumbar crónico a la DSG en tres categorías: mejoría exigente , mejoría parcial y no mejoría.

La siguiente tabla muestra la distribución de cada una de las tres categorías:

	Pacientes en valor absoluto	Pacientes en porcentaje
Sin mejoría	23	20,91 %
Mejoría parcial	18	16,36 %
Mejoría exigente	69	62,36 %

La siguiente tabla muestra, de los pacientes con mejoría exigente, cuántos han cumplido cada uno de los criterios definidos para alcanzar mejoría exigente.

Criterio de mejoría exigente N = 69	Pacientes que lo cumplieron en valor absoluto	Pacientes en porcentaje
Estar asintomático	10	14,5 %
Remisión de dolor lumbar	53	76,8 %
Recuperación de vida normal	52	75,4 %
Volver a trabajar	35	50,7 %
Pasar de vida limitada a poder caminar	29	42 %
Recuperación del cuidado personal	23	33 %
Retirada de mórficos	23	33 %
Disminución de un 50 % o más de los analgésicos*	59	85,5 %

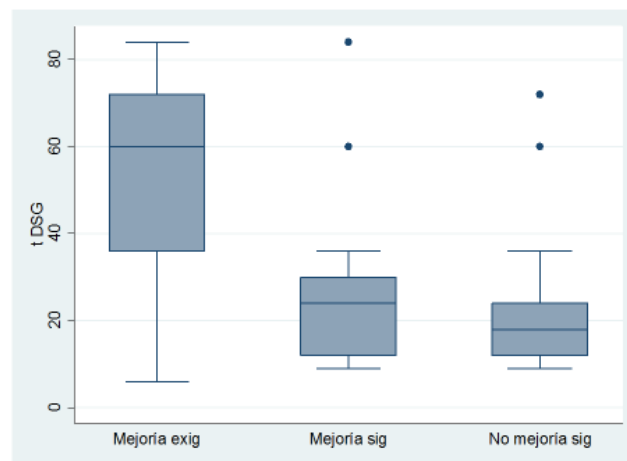
*: Ninguno de los pacientes con mejoría exigente cumplió solo el criterio de disminución de analgésicos en más de un 50%.

De los 69 pacientes con mejoría exigente, 56 pacientes refirieron haber tomado nuevamente gluten, y el resto expresó su voluntad de no querer volver a tomar gluten.

De los 56 pacientes que tomaron gluten, 54 refirieron empeoramiento tras tomar gluten. Todos los pacientes con respuesta favorable a la DSG y numerosos pacientes con respuesta parcial siguieron haciendo DSG. Con estos datos al menos 54 del total de 110 pacientes (49%) han tenido mejoría exigente del dolor lumbar crónico y son

sensibles al gluten. Esta cifra podría ser del 61% si se consideran los pacientes que no han querido tomar gluten.

El tiempo medio de duración de la dieta sin gluten en los pacientes que alcanzaron mejoría exigente fue de 60 meses, mientras que fue de 24 meses en los pacientes con mejoría parcial y de 18 meses en los pacientes sin mejoría, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) entre los pacientes que alcanzaron mejoría exigente y los que no.



Tiene interés describir los resultados en los pacientes con dolor lumbar inflamatorio y en los pacientes que se clasificaron como espondiloartritis axial.

	n	No mejoría N (%)	Mejoría parcial N (%)	Mejoría exigente N (%)
Todos	110	23 (21%)	18 (16%)	69 (62%)
Dolor lumbar inflam	77	17 (22%)	14 (18%)	46 (60%)
Spa axial	28	2 (7%)	3 (11%)	23 (82%)

La proporción de pacientes que alcanzaron mejoría exigente fue similar en los pacientes con dolor lumbar inflamatorio que en el conjunto de los pacientes del estudio.

De los 28 pacientes clasificados como espondiloartritis axial, 23 de ellos (82%) alcanzaron mejoría exigente del dolor lumbar. De los 7 pacientes diagnosticados de espondilitis anquilosante, 5 alcanzaron mejoría exigente del dolor lumbar

Factores asociados con la respuesta a DSG

Los resultados y el análisis estadístico principal se realiza tal como se definieron los grupos en función del tipo de mejoría: no mejoría, mejoría parcial, mejoría exigente. Posteriormente, para poder calcular riesgos relativos, se compara mejoría (exigente o parcial) frente a no exigente.

La tabla siguiente muestra la respuesta a DSG dependiendo de la presencia o ausencia de aftosis oral.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin aftosis	18 47,37 %	7 18,42 %	13 34,21 %	38 100 %
Con aftosis	5 6,94 %	11 15,28 %	56 77,78 %	72 100 %
Total	23 20,91 %	18 16,36 %	69 62,73 %	110 100 %

Hay asociación entre la presencia de aftas orales y alcanzar mejoría exigente frente a no alcanzar mejoría exigente, con un valor de p inferior a 0,001.

La tabla siguiente muestra la respuesta a DSG dependiendo de la presencia o ausencia de un familiar celíaco.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin antecedente familiar de celiaquía	22 25,58 %	15 17,44 %	49 56,98 %	86 100 %
Con antecedente familiar de celiaquía	1 4,17 %	3 12,50 %	20 83,33 %	24 100 %
Total	23 20,91 %	18 16,36 %	69 62,73 %	110 100 %

Hay asociación entre la presencia de familiar celíaco y alcanzar mejoría exigente frente a no alcanzar mejoría exigente, con un valor de $p = 0,035$

La tabla siguiente muestra la respuesta a DSG dependiendo de la presencia o ausencia de uveítis.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin uveítis	21 22,34 %	17 18,09 %	56 59,57 %	94 100 %
Con uveítis	2 12,50 %	1 6,25 %	13 81,25 %	16 100 %
Total	23 20,91 %	18 16,36 %	69 62,73 %	110 100 %

El 81,25 % (13 pacientes de 16) de los pacientes con uveítis alcanzaron mejoría exigente frente a un 59% de los pacientes sin uveítis, indicando una diferencia absoluta del 20%. Esta diferencia, clínicamente relevante, no llega a alcanzar la significación estadística ($p>0,05$).

De estos 16 pacientes, 9 han tenido episodios aislados de uveítis y 7 tenían episodios de uveítis recurrente (al menos tres episodios). Todos los pacientes que tenían uveítis recurrente, han tenido una clara mejoría con disminución de la frecuencia de los episodios o remisión de los episodios.

La tabla siguiente muestra la respuesta a DSG dependiendo de la presencia o ausencia de HLA B27.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
HLA-B27 negativo	17 22,97 %	17 22,97 %	40 54,05 %	74 100 %
HLA-B27 positivo	2 14,29 %	0	12 85,71 %	14 100 %
Total	19 21,59 %	17 19,32 %	52 59,09 %	88 100 %

El 86 % (12 pacientes de 14) de los pacientes con HLA B27 positivo alcanzaron mejoría exigente frente a un 54% de los pacientes con HLA B27 negativo, indicando una diferencia absoluta del 32%. Esta diferencia, clínicamente relevante, no llega a alcanzar la significación estadística ($p= 0.06$).

La tabla siguiente muestra la respuesta a DSG dependiendo de la presencia o ausencia de HLA B27 y/o uveítis.

HLA-B27 - Uveítis	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Ninguno	16 26,92 %	16 23,53 %	36 52,94 %	68 100 %
1 positivo	3 20 %	1 6,67 %	11 73,33 %	15 100 %
Ambos positivos	0	0	5 100 %	5 100 %
Total	19 20,91 %	17 19,32 %	52 21,59 %	88 100 %

Es interesante observar que de los pacientes que no tienen ni HLA-B27 positivo ni uveítis, el porcentaje de mejoría exigente es de 53 %. Al tener uno de los dos positivos el porcentaje de mejoría exigente sube a 73 %. Todos los pacientes que tienen uveítis y son HLA B27 + han tenido mejoría exigente. Esta observación que parece clínicamente relevante no tiene alcanza significación estadística ($p=0,17$).

Dentro los 5 pacientes con ambos criterios, hay 4 pacientes que ya no tienen episodios de uveítis desde que hacen DSG. Refieren que cuando hacen alguna transgresión de la dieta, tienen dolor ocular.

En la siguiente tabla, se exponen los resultados del estudio sobre pacientes con psoriasis.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin diagnostico de psoriasis	21 23,6 %	14 15,73 %	54 60,67 %	89 100 %
Con diagnostico de psoriasis	2 9,52 %	4 19,05 %	15 71,43 %	21 100 %

No hay asociación entre la presencia de un diagnóstico previo de psoriasis y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,361$).

En la siguiente tabla, se exponen los resultados del estudio sobre pacientes que sufren dactilitis.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin dactilitis	16 25,81 %	10 16,13 %	36 58,06 %	62 100 %
Con dactilitis	7 14,58 %	8 16,67 %	33 68,75 %	48 100 %

No se observa asociación entre la dactilitis y la respuesta a la dieta sin gluten ($p=0,345$).

En la siguiente tabla, se muestra la interacción entre las 4 variables clínico-analíticas: HLA-B27, uveítis, dactilitis y psoriasis.

HLA-B27 - Uveítis Psoriasis - Dactilitis	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Ninguno	12 33,33 %	7 19,44 %	17 47,22 %	36 100 %
1 o 2 positivos	9 14,75 %	10 16,39 %	42 68,85 %	61 100 %
Al menos 3 positivos	0	0	5 100 %	5 100 %
Total	21 20,59 %	17 16,67 %	64 62,75 %	102 100 %

Es muy interesante observar en esta tabla que de los pacientes que no tienen ninguna de las variables, el porcentaje de mejoría exigente es de 47 %. Al tener una o dos de las variables positivas el porcentaje de mejoría exigente sube a 69 %. Luego, al tener al menos 3 positivas, todos los pacientes (100%) han mejorado.

En esta ultima tabla, la p no es significativa ($p = 0,084$) sin embargo, se observa una graduación con relevancia clínica.

Los 5 pacientes que tienen al menos 3 de los 4 positivos (HLA-B27, uveítis, dactilitis y psoriasis) no son los mismos que los 5 pacientes de la tabla uveítis + B27 +. Sólo coinciden en dos pacientes, que tengan B27+ uveítis y además tengan dactilitis y/o psoriasis.

Al final de los resultados se muestra el Riesgo Relativo de variables independientes aisladas para conseguir mejoría (exigente o parcial) frente a no mejoría. Como exploración de la posible utilidad de un modelo multivariante se muestra la siguiente tabla, en que se llega a observar significación estadística, entre tener al menos tres de cuatro factores de riesgo con alcanzar mejoría.

HLA-B27 - Uveítis Psoriasis - Dactilitis	No mejoría	Mejoría parcial o exigente	Total
Ninguno	12 33,33 %	24 66,67 %	36 100 %
1 o 2 positivos	9 14,75 %	52 85,25 %	61 100 %
Al menos 3 positivos	0	5 100 %	5 100 %
Total	21 20,59 %	81 79,81 %	102 100 %

Hay una asociación estadísticamente significativa ($p=0,046$) entre la presencia de al menos 3 factores de riesgo positivos de HLA-B27, la dactilitis, la psoriasis y la uveítis y la mejoría con dieta sin gluten.

En las tablas que vienen a continuación, observamos la asociación entre los marcadores nutricionales y la mejoría con la dieta sin gluten.

- Ferritina
- Vitamina D
- Vitamina B12
- Ácido Fólico
- Cobre
- Zinc
- Colesterol

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Con ferritina normal	16	14	43	73
Con ferritina baja	7	4	25	36

No hay asociación entre los niveles bajos de ferritina y la dieta sin gluten ($p= 0,484$).

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Con Vitamina D normal	11	4	31	46
Con Vitamina D baja	12	12	35	59

No hay asociación entre los niveles bajos de vitamina D y la dieta sin gluten ($p = 0,257$).

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Con vitamina B12 normal	20	15	65	100
Con vitamina B12 baja	3	3	3	9

No hay asociación entre los niveles bajos de vitamina B12 y la dieta sin gluten ($p = 0,157$).

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Con Ác.Fólico normal	3	2	10	15
Con Ac. Fólico bajo	7	10	17	34

No hay asociación entre los niveles bajos de ácido fólico y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,152$).

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Con el cobre normal	15	9	35	59
Con el cobre bajo	5	6	24	35

No hay asociación entre los niveles bajos de cobre y la respuesta a la dieta sin gluten ($p=0,443$).

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Con Zinc Normal	15	9	33	57
Con Zinc bajo	6	6	28	40

No hay asociación entre los niveles bajos de Zinc y la respuesta a la dieta sin gluten ($p=0,378$).

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Con colesterol normal	20	16	60	96
Con colesterol bajo	3	2	9	14

No hay asociación entre los niveles bajos de colesterol y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,975$).

En la siguiente tabla, se toman en cuenta los pacientes que con déficit de cobre, zinc y ferritina.

Cobre - Zinc Ferritina	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Ninguno alterado	8 26,67 %	6 20 %	16 53,33 %	30 100 %
1 alterado	10 31,25 %	3 9,38 %	19 59,38 %	32 100 %
Al menos 2 alterados	2 6,45 %	6 19,35 %	23 74,19 %	31 100 %
Total	20 21,51 %	15 16,13 %	58 62,37 %	93 100 %

Es interesante observar en esta tabla que de los pacientes que no tienen ningún marcador nutricional bajo, el porcentaje de mejoría exigente es de 53 %. Al tener uno positivo el porcentaje de mejoría exigente sube a 59 %. Luego, al tener al menos 2 positivos, el 74 % de los pacientes ha tenido mejoría exigente.

En esta ultima tabla, la p no es significativa ($p = 0,109$) sin embargo, se observa una graduación que sugiere relevancia clínica.

Se muestra a continuación la relación de la alteración de los marcadores nutricionales Cu, Zn y ferritina con alcanzar mejoría frente a no alcanzar mejoría. Dicho de otra manera, se fusionan las columnas de “Mejoría parcial” y la de “Mejoría exigente” con el fin de compararlas ambas con la columna de “No mejoría”.

Cobre - Zinc - Ferritina	No mejoría	Mejoría parcial o exigente	Total
Ninguno alterado	8 26,67 %	22 73,33 %	30 100 %
1 alterado	10 31,25 %	22 68,75 %	32 100 %
Al menos 2 alterados	2 6,45 %	29 93,55 %	31 100 %
Total	20 21,51 %	73 78,49 %	93 100 %

Se observa la misma relevancia clínica con significación estadística ($p = 0,040$).

La siguiente tabla muestra la asociación entre la alteración de la biopsia duodenal y la respuesta a la dieta sin gluten

Resultado de Anatomía patológica	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Normal	8 34,78 %	4 17,39 %	11 47,83 %	23 100 %
Marsh 1	11 16,67 %	13 19,70 %	42 63,64 %	66 100 %
Total	19 21,35 %	17 19,10 %	53 59,55 %	89 100 %

Esta última tabla muestra que, si bien existe cierta asociación entre la alteración de la biopsia duodenal y la respuesta favorable a la dieta sin gluten (48 % vs 64 %), no llega a ser estadísticamente significativa con un valor de $p = 0,184$.

En cuanto a otros estudios analíticos de marcadores inmunológicos:

- Anti-nucleares (ANA)
- Anti-tiroglobulina
- Anti-TPO

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin los ANA	3 20 %	2 13,33 %	10 66,67 %	15 100 %
Con los ANA	7 20,59 %	10 29,41 %	17 50 %	34 100 %
Total	10 20,41 %	12 24,49 %	27 55,10 %	49 100 %

No hay asociación entre la ausencia o presencia de los ANA y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,444$)

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin los Anti-TPO	5 12,50 %	7 17,50	28 70 %	40 100 %
Con los Anti-TPO	8 22,22 %	7 19,44 %	21 58,33 %	36 100 %
Total	13 17,11 %	14 18,42 %	49 64,47 %	76 100 %

No hay asociación entre la ausencia o presencia de los Anti-TPO y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,476$).

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin los Anti-tiroglobulina	9 14,75 %	10 16,39 %	42 68,85 %	61 100 %
Con los Anti-tiroglobulina	4 25 %	4 25 %	8 50 %	16 100 %
Total	13 16,88 %	14 18,18 %	50 64,94 %	77 100 %

No hay asociación entre la ausencia o presencia de los Anti-tiroglobulina y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,368$).

En suma, se puede afirmar que en este estudio, no hay asociación entre los marcadores inmunológicos y la respuesta a la dieta sin gluten.

La siguiente tabla muestra la asociación entre la PCR elevada y la respuesta a la dieta sin gluten.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin PCR elevada	19 20,65 %	14 14,22 %	59 64,13 %	92 100 %
Con PCR elevada	4 22,22 %	4 22,22 %	10 55,56 %	18 100 %
Total	23 20,91 %	18 16,36 %	69 62,73 %	110 100 %

No hay asociación entre la PCR elevada y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,724$).

Se analizan a continuación los siguientes datos:

- Mejoría del dolor con AINEs
- Diagnóstico previo de fibromialgia
- Intestino irritable
- Hipotiroidismo autoinmune
- Psoriasis
- Astenia
- Alteraciones digestivas
- Migraña
- Ferropenia
- Hiper-prolactinemia
- Fatiga crónica
- Vitíligo
- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Dactilitis
- Entesitis

La siguiente tabla muestra el reparto de pacientes en función de su respuesta a los AINEs.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin respuesta a los AINEs	15 20,55 %	12 16,44 %	46 63,01 %	73 100 %
Con respuesta a los AINEs	8 21,62 %	6 16,22 %	23 62,16 %	37 100 %

No hay asociación entre la respuesta a los AINEs y la respuesta a la dieta sin gluten ($p=0,991$).

A continuación se muestran las tablas que asocian la presencia de los antecedentes patológicos de los pacientes con sus respuestas a la dieta sin gluten.

La tabla siguiente muestra cómo se comportan los pacientes con diagnóstico de fibromialgia.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin diagnostico de fibromialgia	4 14,81 %	2 7,41 %	21 77,78 %	27 100 %
Con el diagnostico de fibromialgia	19 20,91 %	16 19,28 %	48 57,83 %	83 100%

No hay asociación entre la presencia del diagnostico de fibromialgia y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,159$)

La tabla siguiente muestra cómo se comportan los pacientes con antecedente de intestino irritable.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin diagnostico de intestino irritable	14 24,14 %	8 13,79 %	36 62,07 %	58 100 %
Con el diagnostico de intestino irritable	9 17,31 %	10 19,23 %	33 63,46 %	52 100%

No hay asociación entre la presencia del diagnostico de intestino irritable y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,572$).

La siguiente tabla enseña como los pacientes con hipotiroidismo autoinmune se comportan frente a la dieta sin gluten.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin diagnostico de hipotiroidismo autoinmune	19 21,84 %	33 14,94 %	55 63,22 %	87 100 %
Con diagnostico de hipotiroidismo autoinmune	4 17,39 %	5 21,74 %	14 60,87 %	23 100 %

No hay asociación entre la presencia de un diagnóstico previo de hipotiroidismo autoinmune y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,704$).

Las molestias digestivas registradas fueron: la pirosis, la diarrea, el meteorismo y el estreñimiento. La tabla siguiente muestra cómo se comportan los pacientes con o sin síntomas digestivos.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin síntomas digestivos	6 37,5 %	1 6,25 %	9 56,25 %	16 100 %
Con algún síntoma digestivo	17 18,09 %	17 18,09 %	60 63,83 %	94 100 %

No hay asociación entre la presencia de al menos un síntoma digestivo y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,153$).

En la siguiente tabla, se exponen los resultados del estudio sobre pacientes que sufren de migrañas.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin migrañas	8 24,24 %	5 15,15 %	20 60,61 %	33 100 %
Con migrañas	15 19,48 %	13 16,88 %	49 63,64 %	77 100 %

No hay asociación entre la presencia de migrañas y la respuesta a la dieta sin gluten ($p=0,849$).

En la siguiente tabla, se exponen los resultados del estudio sobre pacientes que sufren de ferropenia actual o pasada.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin ferropenia actual o pasada	9 21,43 %	9 21,43 %	24 57,14 %	42 100 %
Con ferropenia actual o pasada	14 20,59 %	9 13,24 %	45 66,18	68 100 %

No hay asociación entre la ferropenia actual o pasada y la respuesta a la dieta sin gluten ($p=0,494$).

En la siguiente tabla, se exponen los resultados del estudio sobre pacientes mujeres que sufren hiperprolactinemia actual o pasada.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin hiperprolactinemia	18 20,00 %	14 15,56 %	58 64,44 %	90 100 %
Con hiperprolactinemia	2 22,22 %	1 11,11 %	6 66,67 %	9 100 %

No hay asociación entre la hiperprolactinemia actual o pasada y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,906$).

En la siguiente tabla, se exponen los resultados del estudio sobre pacientes que sufren de fatiga crónica.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin fatiga crónica	16 20,51 %	10 12,82 %	52 66,67 %	78 100 %
Con fatiga crónica	7 21,88 %	8 25 %	17 53,13 %	32 100 %

No se observa asociación entre la fatiga crónica y la respuesta a la dieta sin gluten ($p=0,254$).

En la siguiente tabla, se exponen los resultados del estudio sobre pacientes que sufren vitíligo.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin vitíligo	22 21,15 %	16 15,38 %	66 63,46 %	104 100 %
Con vitíligo	1 16,67 %	2 33,33 %	3 50	6 100 %

No se observa asociación entre la hiperprolactinemia actual o pasada y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,513$)

En la siguiente tabla, se exponen los resultados del estudio sobre pacientes que sufren enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin EII	21 20 %	18 17,14 %	66 62,86 %	105 100 %
Con EII	2 40 %	0	3 60 %	5 100 %

No se observa asociación entre la enfermedad inflamatoria intestinal y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,411$).

En la siguiente tabla, se exponen los resultados del estudio sobre pacientes que sufren entesitis de tendón de Aquiles.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin entesitis	16 20,25 %	11 13,92 %	52 65,82 %	79 100 %
Con entesitis	7 22,58 %	7 22,58 %	17 54,84 %	31 100 %

No se observa asociación entre la entesitis de tendón de Aquiles y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,471$).

En la siguiente tabla, se exponen los resultados del estudio sobre pacientes que tienen antecedentes patológicos familiares con SPA.

	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
Sin antec. familiares de SPA	9 18,37 %	5 10,2 %	35 71,43 %	49 100 %
Con antec. familiares de SPA	14 22,95 %	13 21,31 %	34 55,74 %	61 100 %

No se observa asociación entre los antecedentes patológicos familiares con SPA y la respuesta a la dieta sin gluten ($p = 0,184$).

Las siguientes tablas muestran la asociación entre la presencia de las combinaciones alélicas DQ2.5, DQ2.2, DQ8 y DQ7.

Presencia del HLA DQ2.5	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
No	14 18,42 %	15 19,74 %	47 61,84 %	76 100 %
Si	9 29,03 %	3 9,68 %	19 61,29 %	31 100 %
Total	23 21,50 %	18 16,82 %	66 61,68 %	107 100 %

Presencia del DQ2.2	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
No	18 20,22 %	15 16,85 %	56 62,92 %	89 100 %
Si	5 27,78 %	3 16,67 %	10 55,56 %	18 100 %
Total	23 21,50 %	18 16,82 %	66 61,68 %	107 100 %

Presencia del DQ8	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
No	21 23,08 %	15 16,48 %	55 60,44 %	91 100 %
Si	2 12,50 %	3 18,75 %	11 68,75 %	16 100 %
Total	23 21,50 %	18 16,82 %	66 61,68 %	107 100 %

Presencia del DQ7	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
No	19 20,88 %	17 18,68 %	55 60,44 %	91 100 %
Si	4 25 %	1 6,25 %	11 68,75 %	16 100 %
Total	23 21,50 %	18 16,82 %	66 61,68 %	107 100 %

Las tablas muestran que en este estudio, no se evidenció asociación entre la presencia de alguna de las combinaciones alélicas DQ2.5, DQ2.2, DQ7 o DQ8 y la respuesta favorable a la dieta sin gluten.

En la siguiente tabla, se toman en cuenta todas las combinaciones alélicas:

Presencia alguna combinación alélica	No mejoría	Mejoría parcial	Mejoría exigente	Total
No	3 11,54 %	8 30,77 %	15 57,69 %	26 100 %
Si	20 24,69 %	10 12,35 %	51 62,96 %	81 100 %
Total	23 21,50 %	18 16,82 %	66 61,68 %	107 100 %

Esta tabla muestra que en este estudio, no hay asociación entre la presencia de alguna de las combinaciones alélicas y la respuesta favorable a la dieta sin gluten

3) Cálculo de Riesgos Relativos

En cuanto a los posibles predictores de respuesta a DSG, se han realizado cálculo de Riesgos Relativos, con la intención de obtener información que pudiera tener utilidad. Para poder calcular riesgos relativos es necesario comparar dos grupos. Para este cálculo se comparó alcanzar mejoría (exigente o parcial) frente a no mejoría.

La tabla siguiente recoge el porcentaje de pacientes que alcanzan mejoría exigente o parcial frente a no alcanzarla, dependiendo de la presencia (columna “Presente”) o ausencia (columna “Ausente”) de cada uno de los factores que se consideran posibles predictores, y el riesgo relativo de alcanzar mejoría dependiendo de la presencia de cada factor de riesgo.

Como elemento clarificador, es necesario tener presente que el OR solo se puede calcular comparando 2 columnas. Es por este motivo que se fusionaron las columnas de “Mejoría exigente” y de “Mejoría parcial” con el fin de compararlas juntas contra la columna de “No mejoría”.

	Ausente	Presente	P	OR (IC 95%)
Aftas orales	20/38 (53%)	67/72 (93%)	$p < 0,001$	12.06 (3,97 – 36,58)
Familiar celíaco	64/86 (74%)	23/24 (96%)	$p = 0,023$	7.90 (1,01 – 62,02)
Ferritina, Cu, Zn (dos o tres bajos)	44/62 (71%)	29/31 (94%)	$p = 0,023$	5.93 (1,28 – 27,51)
Uveítis	73/94 (78%)	14/16 (87%)	$p = 0,371$	2.01 (0,42 – 9,57)
HLA B27 +	57/74 (77%)	12/14 (86%)	$p = 0,469$	1.79 (0,36 – 8,79)
Psoriasis	68/89 (77%)	19/21 (90%)	$p = 0,154$	2.93 (0,63 – 13,64)
Dactilitis	46/62 (74%)	41/48 (85%)	$p = 0,151$	2,04 (0,76 – 5,44)
Marsh 1	13/16 (81%)	49/57 (86%)	$p = 0,641$	2,67 (0,91 – 7,81)

Por ejemplo, la primera línea expone que de los 38 pacientes que no tenían aftosis oral, 20 (53 %) tuvieron mejoría parcial o exigente. La segunda casilla expone que de los 72 pacientes que tenían aftosis oral, 67 (93 %) tuvieron mejoría parcial o exigente. En este caso, el OR es de 12,06. Desde un punto de vista estadístico, se puede decir que en este estudio, un paciente que tiene aftosis oral tiene 12,06 veces mas probabilidades de tener algún tipo de mejoría que el paciente que no tiene aftosis oral. Esta última afirmación tiene una $p < 0,001$.

V – Discusión

El objetivo principal del estudio fue describir la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) como causa de dolor lumbar crónico en pacientes de una consulta de reumatología con dolor sugerente de espondiloartritis, y buscar su frecuencia en este grupo de pacientes

El resultado principal de este trabajo es que documenta de forma consistente la SGNC en estos pacientes, y el tipo de mejoría alcanzada. De los 110 pacientes, 69 (62%) tuvieron mejoría exigente del dolor lumbar crónico, alcanzando criterios como estar asintomático, remisión del dolor lumbar, recuperar vida normal, volver a trabajar, o recuperar la independencia para el cuidado personal.

Para considerar a un paciente como SGNC es importante confirmar la recidiva de los síntomas si toma gluten. De los 69 pacientes con mejoría exigente, 56 pacientes refirieron haber tomado gluten, y el resto expresó su voluntad de no querer volver a tomar gluten. De los 56 pacientes que tomaron gluten, 54 refirieron empeoramiento tras tomar gluten. Todos los pacientes con respuesta favorable a la DSG y numerosos pacientes con respuesta parcial siguen haciendo DSG. Con esta información concluimos que en este grupo de pacientes 54 de ellos (49%) tienen SGNC puesto que no son celíacos, han tenido una clara mejoría clínica con la DSG y han empeorado tras tomar gluten. Esta cifra puede ser tan alta como 67 pacientes (61%) si se incluyen los pacientes que han tenido una clara mejoría clínica y no quieren volver a tomar gluten.

El tiempo medio de mantenimiento de la DSG de los pacientes con clara mejoría, de cinco años, y el hecho de que prácticamente todos los pacientes que han tomado gluten han empeorado apoya la coherencia de los resultados.

Este estudio ha incluido pacientes con dolor lumbar crónico con sospecha de espondiloartritis, sin necesidad de que los pacientes cumplieran determinados criterios de clasificación. Este criterio de inclusión refleja los pacientes de la práctica clínica real. Los criterios definidos de clasificación son necesarios a efectos regulatorios

y de ensayos clínicos con tratamientos farmacológicos, pero en la práctica clínica el diagnóstico de espondiloartritis depende del criterio del médico experto ya que no hay un patrón oro diagnóstico y aunque se utilicen los criterios ASAS de clasificación de espondiloartritis axial, a menudo el paciente queda diagnosticado como espondiloartritis sospechada o probable. En la gran mayoría de los pacientes la edad de inicio del dolor lumbar fue por debajo de los 45 años. Se incluyeron pacientes con dolor lumbar severo de larga evolución, con una media de duración del dolor de 15 años, de una consulta de reumatología de un hospital de nivel terciario. En estas condiciones parece poco probable la mejoría espontánea o como respuesta al placebo.

La clasificación a posteriori de los pacientes como espondiloartritis axial está limitada por la imposibilidad de revisar todos los estudios de imagen. Se ha considerado que cumplieran el criterio de imagen si así constaba en la historia, bien por sacroileitis clara en la radiografía simple o por claro edema en la RM de sacroilíacas. También ha habido una limitación para registrar si se cumplía o no el criterio de dolor lumbar inflamatorio con criterios ASAS, ya que en las historias a menudo consta que hay dolor lumbar inflamatorio a criterio del reumatólogo, pero no se especifican los criterios de dolor lumbar inflamatorio.

Este estudio ha incluido a un grupo de pacientes que es muy frecuente en la práctica clínica y que constituyen un problema sin clara respuesta. La descripción clásica de la espondilitis anquilosante es el varón joven HLA B27 positivo con sacroileitis. Sin embargo desde que se introdujeron los conceptos de espondiloartritis indiferenciada y pre-radiológica cada vez con más frecuencia se describe la espondiloartritis en mujeres HLA B27 negativo ⁽¹⁾, que es la mayor parte de la población de este estudio. Esto es importante para la aplicabilidad externa de los resultados ya que puede ofrecer una respuesta clínica para este grupo de mujeres HLA B27 negativo con sospecha de espondiloartritis

No es sorprendente el alto porcentaje de pacientes con diagnóstico de fibromialgia, la mayoría mujeres HLA B27 negativo hecho ya descrito extensamente y que supone un problema importante a la hora de evaluar la eficacia de los tratamientos ⁽¹⁷⁰⁻¹⁷⁵⁾. La relación entre espondiloartritis y fibromialgia se ha explicado por el solapamiento de la sintomatología del síndrome fibromiálgico con la polientesopatía de la espondiloartritis y por la dificultad de evaluar el dolor lumbar de la fibromialgia como inflamatorio ^(176, 177).

Se podría pensar que el beneficio de la dieta sin gluten ha sido “inespecífico” (aunque no por ello menos relevante) por la mejoría del componente fibromiálgico de estos pacientes, en su mayoría mujeres. Sin embargo hubo más mejoría exigente en los pacientes sin fibromialgia que con fibromialgia. De los 89 pacientes con fibromialgia, tuvieron mejoría exigente 48 (57,89 %), y de los pacientes sin fibromialgia tuvieron mejoría exigente un 77,78 %.

En conjunto los datos indican que hay más proporción de mejoría exigente con dieta sin gluten si el paciente tiene uveítis, es HLA B27+, tiene criterios de espondiloartritis axial, o psoriasis, lo que le da consistencia a los resultados sugiriendo un mecanismo de acción de la dieta que tiene que ver con la fisiopatología enteropática de la espondiloartritis.

En cuanto al sexo, tuvieron mejoría exigente 66 de 99 mujeres y 5 de 11 varones. Las cifras son pequeñas para poder hacer una comparación estadística, pero al menos indican que también hay SGNC en los varones.

No existe el marcador diagnóstico para la SGNC. Por ello en este trabajo, además de describir la existencia de la SGNC como causa del dolor lumbar crónico se buscaba información sobre las variables clínicas, genéticas e histológicas que se asocian con la respuesta a dieta sin gluten. El objetivo era obtener información sobre variables útiles que en el futuro puedan permitir elaborar un modelo para predecir la probabilidad de que un sujeto vaya a responder a la DSG.

Para realizar el estudio estadístico principal se ha comparado todos los pacientes incluidos en función de alcanzar la variable de desenlace definida que clasificó a los pacientes en función de la respuesta a DSG en tres grupos: no mejoría, mejoría parcial, o mejoría exigente.

El análisis estadístico de los factores clínicos que se relacionaron con la respuesta a la dieta está debilitado por el elevado número de pacientes con mejoría exigente tras DSG, que ha sido mayor del esperado, y el bajo número de pacientes sin mejoría, de forma que el grupo de sin mejoría ha quedado reducido a solo un 21 % de los pacientes frente al 62 % que han tenido mejoría exigente. El bajo número de pacientes sin mejoría debilita la posibilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

El análisis de la significación estadística de las diferencias entre las tres categorías de respuesta clínica no permite hacer una estimación del *odds ratio*, para alcanzar respuesta clínica para lo que es necesario categorizar la respuesta en dos categorías. Para poder calcular el *odds ratio* se ha comparado alcanzar mejoría (exigente o parcial) frente a no mejoría.

Variables clínicas.

De las variables clínicas la que se asoció de forma más llamativa a la respuesta a la DSG, fue la aftosis oral. De los 72 pacientes con aftosis oral, 56 (78%) tuvieron mejoría exigente, mientras que de los 38 pacientes sin aftas, tuvieron mejoría exigente 13 (35%). El OR de tener mejoría exigente o parcial frente a no tener mejoría es de 12.06 (3,97 – 36,5). Esto es coherente con la bien conocida asociación enteropática de las espondiloartritis, y con que las aftas orales son manifestaciones típicas de enfermedades intestinales como la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn, y también de la SGNC ⁽¹⁷⁸⁻¹⁸²⁾.

Tener un familiar celíaco se asoció significativamente a la respuesta a la DSG. De los 24 pacientes con un familiar celiaco, 20 (86%) tuvieron mejoría exigente a DSG, mientras que de los 86 pacientes sin familiar celíaco tuvieron mejoría exigente 49 (57%). El OR de tener mejoría exigente o parcial frente a no tener mejoría es de 7.90 (1,01 – 62,02)

Otros factores parecen asociarse con conseguir mejoría exigente, aunque no llega a observarse significación estadística, posiblemente debido al tamaño muestral: el HLA B27 y la uveítis. De los 14 pacientes HLA B27 +, 12 (86%) alcanzaron mejoría exigente, mientras que los 74 pacientes HLA B27 negativo, 40 (54%) alcanzaron mejoría exigente. De los 16 pacientes con uveítis, 13 (81%) alcanzaron mejoría exigente, mientras que los 94 pacientes sin uveítis, 56 (60%) alcanzaron mejoría exigente.

Es interesante describir cómo aumentó la proporción de pacientes que alcanzó mejoría significativa en función de la presencia de uveítis y/o de HLA B27. En los pacientes que no tenían ni HLA-B27 positivo ni uveítis, la proporción de pacientes que tuvo mejoría exigente fue del 53 %. Cuando había uno de los dos positivos, fue de 73 %. Y aunque el número de pacientes sea solo cinco, es llamativo que todos los pacientes con uveítis y HLA B27 positivo alcanzó mejoría exigente.

La uveítis es una manifestación de la enfermedad de Crohn y de la EC, y formó parte explícita de las variables a considerar como posibles predictores de respuesta a DSG debido a la observación previa de nuestro grupo de trabajo de respuesta de la uveítis a la DSG. Es importante señalar que los pacientes con uveítis que alcanzaron mejoría exigente del dolor lumbar crónico con DSG también mejoraron de la uveítis.

Esta clara tendencia a la asociación del HLA B27 positivo y la uveítis con la respuesta a la DSG sugieren que el mecanismo fisiopatológico por el que la DSG es eficaz en estos pacientes tiene que ver con mecanismos enteropáticos relacionados con la espondilitis anquilosante clásica, y no solo por un beneficio inespecífico de la DSG.

La psoriasis y la dactilitis también formaron parte de la hipótesis de los factores que se buscaron como predictores de respuesta a DSG porque la psoriasis está bien descrita

como manifestación de la sensibilidad al gluten no celíaca ^(183, 184), la dactilitis es una manifestación típica de la artritis psoriásica, y se había hecho alguna observación clínica al respecto ⁽¹⁸⁵⁾. La contribución de la psoriasis y la dactilitis de forma aislada como potencial factor predictor de mejoría exigente a DSG fue menor que la del HLA B27 o la uveítis. El OR de conseguir mejoría parcial o exigente frente a no mejoría fue similar, alrededor de 2, tanto para el HLA B27, la uveítis, la psoriasis, y la dactilitis.

Si se hace un análisis considerando conjuntamente los cuatro factores (HLA B27, uveítis, psoriasis y dactilitis), como variables para conseguir mejoría exigente o parcial se observa una asociación que llega a ser estadísticamente significativa.

Esto sugiere que en la elaboración de un modelo predictivo, además de las aftas y el familiar celíaco, que alcanzan significación estadística por sí solos a pesar del tamaño muestral, el HLA B27 y la uveítis, la psoriasis y la dactilitis puede tener utilidad.

Del resto de los datos clínicos que se definieron en el diseño del estudio como posibles factores predictivos (vitíligo, historia de hiperprolactinemia, hipotiroidismo autoinmune, síndrome de intestino irritable, síntomas digestivos, síndrome de fatiga crónica, historia de ferropenia crónica o reiterada, migraña) no hemos encontrado asociación con la respuesta a la DSG.

Esperábamos encontrar asociación de la presencia de síntomas gastrointestinales y la respuesta a la dieta, pero no ha sido así. Esto se puede interpretar de varias formas, como un argumento en contra del origen enteropático del dolor lumbar en estos pacientes, o como un argumento a favor de que la presencia de manifestaciones extraintestinales de la sensibilidad al gluten tiene poca correlación con la presencia de síntomas digestivos. De hecho está bien descrito que en la enfermedad celíaca del adulto bien definida cerca de la mitad de los pacientes no tienen cuadro digestivo asociado o es poco llamativo. Desde el punto de vista clínico el mensaje práctico es que la ausencia de síntomas gastrointestinales no es motivo para descartar la posibilidad de SGNC.

Variables analíticas.

En las variables analíticas que se pensó podrían tener utilidad predictiva para la respuesta a la DSG se incluyó por una parte datos analíticos que pueden tener relación con problemas de absorción intestinal (colesterol, ferritina, Cu, Zn), datos analíticos de autoinmunidad, y reactantes de fase aguda elevados.

La presencia de al menos dos de tres de Cu, Zn y ferritina por debajo del rango de lo normal, se asoció de forma estadísticamente significativa con la respuesta clínica a la DSG cuando se comparó tanto la mejoría parcial como la mejoría exigente, con la no mejoría con un OR de 5.93 (1,28 – 27,51). Buscamos específicamente esta asociación porque tanto el Cu, como el Zn y el Fe se absorben selectivamente en el duodeno, y su absorción puede estar alterada en la enfermedad celíaca.

Interpretamos este resultado como coherente con la hipótesis de la SGNC y como una variable potencialmente útil a incluir en el modelo predictivo de respuesta a DSG.

De los datos analíticos de autoinmunidad, solo hubo datos suficientes para hacer un análisis de los anticuerpos anti tiroideos, y contra lo que esperábamos encontrar, su presencia no se correlacionó con la respuesta a la DSG.

Con respecto a la PCR, fueron pocos los pacientes con PCR elevada, la elevación de la PCR fue discreta en todos los pacientes, y no hubo asociación con la respuesta a la DSG.

Tipado HLA DQA1 DQB1

Al estar estudiando la respuesta a DSG, esperábamos encontrar una asociación con la susceptibilidad genética HLA a la enfermedad celíaca. Sin embargo los resultados van completamente en contra de esta asociación. La falta de asociación del HLA de susceptibilidad para EC con la respuesta a la DSG es concordante con los estudios de SGNC en los que se describe que solo alrededor del 50% de los pacientes con SGNC tienen el HLA DQ2 o DQ8. El resultado de este estudio es coherente con que se trata de pacientes no celíacos, y además indica que no tiene utilidad clínica realizar tipado

HLA de susceptibilidad para EC en estos pacientes por dolor lumbar crónico, salvo que esté justificado por otros motivos.

Biopsia duodenal

Este trabajo buscaba información sobre el papel de la biopsia duodenal en la SGNC como causa de dolor lumbar crónico.

Por una parte, los argumentos para realizar biopsia duodenal son la necesidad de descartar la EC antes de iniciar la DSG que podría ser de por vida ya que está descrita en el adulto la EC con serología de EC negativa; y por otra parte la búsqueda del espectro de la sensibilidad al gluten que está más cercana a la EC: la enteropatía por gluten en la que en la biopsia duodenal solo se observa linfocitosis intraepitelial o enteropatía Marsh 1. Además en este trabajo se buscaba explorar la utilidad clínica predictiva de realizar la biopsia duodenal.

Nuestro grupo de trabajo describió la linfocitosis intraepitelial Marsh 1 en la biopsia duodenal de pacientes con fibromialgia, serología de enfermedad celíaca negativa, y respondedores a la dieta sin gluten ⁽¹⁸⁶⁾; y también la linfocitosis intraepitelial en un pequeño grupo de pacientes con espondiloartritis axial ⁽¹³⁾, por lo que esperábamos encontrar correlación entre la linfocitosis intraepitelial y la respuesta a la DSG. Por otra parte las descripciones de la sensibilidad al gluten incluyen muchos pacientes con biopsia duodenal normal, y en los pacientes con fibromialgia la biopsia normal no excluye la posibilidad de que el paciente responda a la DSG.

El 46% de los pacientes con biopsia duodenal normal tuvieron mejoría exigente frente al 64% de los que tenían linfocitosis intraepitelial en la biopsia duodenal. Esta diferencia no alcanzó significación estadística. Desde el punto de vista fisiopatológico estos resultados apoyan la hipótesis del carácter enteropático del dolor lumbar crónico severo refractario, pero desde el punto de vista de su aplicación práctica, la biopsia duodenal tiene menos relevancia clínica que otras variables fáciles de obtener por anamnesis, como la aftosis oral. El OR para conseguir mejoría parcial o exigente es similar al de otras variables clínicas o analíticas que se pueden obtener por anamnesis o analítica sin realizar procedimientos invasivos.

La argumentación más clara para realizar la biopsia duodenal antes de iniciar dieta sin gluten que puede ser de por vida es la importancia de descartar enfermedad celiaca clásica, ya que se conoce que la serología tiene importantes falsos negativos, particularmente en el adulto. Sin embargo solo un paciente fue retirado del estudio por atrofia de vellosidades a pesar de serología de enfermedad celíaca negativa. Con esta información la biopsia duodenal tiene muy poca utilidad desde el punto de vista de descartar la atrofia de vellosidades, y ofrece poca información desde el punto de vista de predecir la respuesta a DSG, de modo parece razonable evitar la gastroscopia y biopsia duodenal antes de iniciar la DSG, salvo en situaciones concretas en que haya motivo para realizar gastroscopia por datos clínicos muy sugerentes como por ejemplo tener familiar celíaco y susceptibilidad genética, anemia, o malabsorción.

Limitaciones

El estudio tiene las limitaciones propias de un trabajo retrospectivo en cuanto a la inclusión de pacientes y el registro de la información previa a la intervención. Sin embargo el registro de variable de resultado principal, la mejoría clínica, se ha realizado de forma transversal, tras la intervención.

En lo que respecta a la inclusión de pacientes, el tipo de pacientes incluidos es a la vez una limitación y una fortaleza. Los pacientes incluidos no son representativos del paciente tipo esperable con espondiloartritis. Es muy llamativo la alta frecuencia de mujeres, de fibromialgia, y de HLA B27 negativo. Son pacientes con dolor lumbar crónico severo refractario de una consulta de reumatología hospitalaria en los que un reumatólogo con especial interés y experiencia en la sensibilidad al gluten ha recomendado intentar dieta sin gluten, y el paciente así lo ha hecho. Es muy probable que esta especial selección de pacientes haya influido en los resultados, y a su vez da información sobre el tipo de pacientes en los que se pueda plantear este tratamiento en la práctica clínica.

En lo que respecta a la obtención de los datos clínicos previos a la intervención, se ha hecho a partir del contenido de las historias clínicas. Esto dificulta la definición a posteriori de criterios no bien explicitados en las historias clínicas. Esto es particularmente importante para la definición de espondiloartritis axial, que es el criterio de clasificación actualmente utilizado. En los criterios ASAS es crítica en los pacientes HLA B27 negativos la definición de imagen de sacroileitis, bien como al menos grado 2 bilateral o grado 3 unilateral en radiografía simple o como edema claro e incuestionable en la RM. En las historias clínicas constan descripciones como “sacroileitis” en cuanto a la radiografía, o sugerente o compatible con sacroileitis en la RM, pero no es rutinario en las historias clínicas descripción de los estudios de imagen específicamente con arreglo a los criterios ASAS. No se ha realizado una revisión de los estudios de imagen, ni de las radiografías ni de las RM iniciales, que en muchos casos son pacientes remitidos de otras áreas sanitarias. También hay que tener en cuenta el cambio a lo largo de los últimos años en la interpretación de las imágenes de la RM. Durante los últimos años hemos asistido al cambio de considerar pequeñas hiperintensidades STIR o erosiones en la RM como sugerentes de sacroileitis, a considerarlas como hallazgos inespecíficos. Así, es difícil aplicar retrospectivamente el actual criterio ASAS de edema definitivo evidente para cualquier observador, a historias que no registraban explícitamente este criterio.

Los pacientes han sido atendidos en una única consulta monográfica, lo que supone una clara limitación, por lo que es muy importante comprobar la aplicabilidad de estos resultados, idealmente de forma prospectiva y controlada en otros escenarios clínicos y por otros médicos.

Otra limitación inherente a un estudio de tratamiento dietético es la imposibilidad de monitorizar el cumplimiento del tratamiento. Resulta imposible saber cuántos pacientes de los que no han mejorado o solo tenían mejoría parcial no hacían la dieta estricta, y también lo contrario: cuántos pacientes han mejorado a pesar de no realizar la dieta. En el futuro es posible que las nuevas técnicas de detección de péptidos de gluten en heces u orina ayuden a monitorizar el cumplimiento de la dieta.

En cuanto a la dieta otra limitación es que no se ha registrado si los pacientes hacían dieta sin lácteos además de dieta sin gluten. Esto es importante a tener en cuenta porque muchos pacientes con sensibilidad al gluten además hacen dieta sin lácteos. Sin embargo el papel del gluten en la mejoría clínica queda confirmado por la observación de que prácticamente todos los pacientes que han tomado gluten han tenido empeoramiento.

En cuanto a tratamientos previos, no se registraron los pacientes que tomaban morfínicos de modo que no podemos saber cual es la proporción que los ha dejado después de la mejoría clínica ocasionada por la DSG. Aunque hubiera sido deseable tener estos datos, esta última limitación no cambia las conclusiones, ya que todos los pacientes estaban en consulta de reumatología de nivel terciario a pese al tratamiento habitual previo prolongado.

APLICABILIDAD CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Los resultados de este estudio están en la línea de descripciones previas de mejoría de la espondiloartritis con tratamiento dietético, como la de Ebringer⁽⁹¹⁾ que relaciona el almidón con el HLA B27 y la Klebsiella. De hecho el embrión del concepto de espondiloartritis enteropática por SGNC surgió de la observación de una paciente con dolor lumbar muy severo que le obligaba a tener vida limitada en cama. Se intentó la “dieta de Londres para la espondilitis” que es fundamentalmente dieta sin almidón, y la paciente tuvo una clara mejoría clínica a pesar de ser HLA B27 negativo, lo que le llevó a escribir un libro⁽¹⁸⁷⁾. A la vista de los pacientes que la siguieron es más fácil entender hoy la mejoría de aquella paciente que era no DQ2 no DQ8, HLA B27 negativo, tenía aftosis oral frecuente, y empeoraba de la aftosis oral y del dolor si tomaba gluten.

Este estudio abre la puerta a un nuevo enfoque del manejo del dolor lumbar relacionado con la espondiloartritis. Los resultados en términos de beneficio para el paciente son muy relevantes, y se podría aplicar sin necesidad de complicados

procesos diagnósticos previos, tanto desde el punto de vista de clasificar al paciente dentro del grupo de las espondiloartritis, como desde el punto de vista de descartar la enfermedad celíaca. No sería necesario poder clasificar al paciente como espondiloartritis axial para ponerle un tratamiento dietético, y tampoco sería necesario una gastroscopia y biopsia duodenal para descartar enfermedad celíaca, ni el tipado HLA de susceptibilidad genética para la EC.

En la actualidad un paciente con dolor lumbar crónico con sospecha de espondiloartritis se le remite a atención hospitalaria, se le realizan estudios sofisticados como resonancia magnética de las articulaciones sacroilíacas, y si hay sospecha enteropática se realizan estudios endoscópicos. Posteriormente si se encuentran resultados positivos en las pruebas o si el paciente reúne determinados criterios de clasificación y la evolución no es favorable con tratamiento antiinflamatorio, se le administran tratamientos biológicos.

Desde el punto de vista terapéutico es diferente depender de realizar una dieta estricta, a depender de recibir un tratamiento farmacológico costoso y con importantes posibles efectos secundarios como un tratamiento biológico. Además la dieta puede ser útil en todo el espectro de las espondiloartritis: desde los pacientes con dolor lumbar que sugiere espondiloartritis hasta las formas clásicas con sacroileitis, HLA B27, y uveítis. En las formas de espondiloartritis clasificables como espondiloartritis axial la DSG también podría ser una alternativa de tratamiento a los tratamientos biológicos inmunosupresores.

Además del beneficio observado sobre el dolor lumbar, llama mucho la atención el beneficio sobre la uveítis, enfermedad que con bastante frecuencia requiere tratamiento inmunosupresor, y cuyo enfoque terapéutico también podría cambiar.

También hay que considerar la posible repercusión del beneficio en términos económicos y de utilización de los limitados recursos sanitarios. La necesidad de atención especializada con exploraciones complementarias sofisticadas y utilización de

tratamientos farmacológicos costosos e inmunosupresores, podría disminuir de forma notable.

Realizar dieta estricta sin gluten no es fácil. Estamos convencidos de que la simple recomendación “haga dieta sin gluten” no es eficaz, y que los resultados positivos que hemos obtenido son debidos a que los pacientes han realizado la dieta asesorados por la Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten de Madrid

Está clara la importancia de confirmar esta observación clínica con estudios prospectivos en los que se pueda replicar estos resultados, y en los que de forma ideal, se pueda hacer una provocación cegada con gluten o placebo para evitar el efecto placebo y nocebo. En estudios prospectivos realizados con un mayor número de pacientes se podría evaluar mejor y validar los factores clínicos útiles para predecir la respuesta a la dieta, y elaborar un modelo predictivo.

Desde el punto de vista fisiopatológico, al contrario de otras estrategias de investigación que parten de investigación de laboratorio para diseñar tratamientos de posible utilidad clínica, este trabajo ha buscado en primer lugar la observación de la eficacia en la clínica para posteriormente plantear investigaciones sobre el porqué.

Hemos observado que hay una mejoría clara en relación con la dieta sin gluten, y empeoramiento si los pacientes toman gluten. En este momento somos conscientes del importante debate actual sobre si al síndrome clínico “mejora al retirar gluten – empeora si toma gluten – y no es celíaco” se le debe llamar sensibilidad al gluten no celíaca, intolerancia al trigo, intolerancia a los inhibidores de tripsina amilasa, o incluso concepciones más amplias como intestino permeable. Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a esta observación, cuyas posibilidades ya se han discutido en la introducción. Algunos de las posibles vías de investigación son la modificación del microbioma intestinal o de la permeabilidad intestinal. Por ejemplo hay avances claros desde el punto de vista fisiopatológico sobre la relación de la uveítis, el microbioma intestinal y el HLA B27. En animales de experimentación se ha comprobado que la inducción de uveítis experimental se modifica con la

administración de antibióticos y la modificación de la flora intestinal, y de cómo la presencia o ausencia de HLA B27 modula la flora intestinal en seres humanos.

En suma, se puede considerar este estudio como un intento de “aclarar” esta zona aún desconocida de los efectos de la dieta sin gluten sobre las patologías crónicas inflamatorias, de los factores que podrían permitir predecir la calidad de su respuesta y de la sensibilidad al gluten no celíaca. Es necesario que con el tiempo otros estudios sigan alumbrando este campo de la medicina actual.

VI - Conclusiones

- 1- En el 62% de un grupo de 110 pacientes con dolor lumbar crónico severo refractario con sospecha de espondiloartritis y no celíacos, se observó mejoría clínicamente relevante del dolor lumbar al ser tratados con dieta sin gluten.
- 2- En el 49 % de los pacientes del estudio se confirmó la sensibilidad al gluten no celíaca: hubo beneficio clínico relevante del dolor lumbar con la dieta sin gluten a pesar de que la enfermedad celíaca había sido descartada, y hubo recidiva si tomaron gluten.
- 3- Los factores clínicos que mostraron una asociación estadísticamente significativa a la respuesta a la dieta sin gluten fueron la aftosis oral y la presencia de un familiar celíaco, ambos característicos de la sensibilidad al gluten.
- 4- La respuesta a la dieta sin gluten se observó con mayor frecuencia en los pacientes con espondiloartritis axial, con uveítis, y con HLA B27 positivo, lo que sugiere que la mejoría clínica se debe más a mecanismos enteropáticos relacionados con la espondiloartritis, que a mecanismos inespecíficos.
- 5- El tipado HLA de susceptibilidad para enfermedad celíaca no se asoció con la respuesta a dieta sin gluten en estos pacientes.
- 6- La linfocitosis intraepitelial en la biopsia duodenal no tuvo asociación estadísticamente significativa con la respuesta a la dieta sin gluten. La realización de la biopsia duodenal tiene poca utilidad clínica y no es necesario realizarla antes de intentar la dieta sin gluten una vez comprobado que la serología de la enfermedad celíaca es negativa.
- 7- Los factores de riesgo que se proponen como útiles para valorar la presencia de sensibilidad al gluten no celíaca en los pacientes con dolor lumbar crónico sugerente de espondiloartritis son: familiar celíaco, aftosis oral, HLA B27 positivo, psoriasis, dactilitis y el déficit de ferritina, cobre y zinc.

VII – Bibliografía

- 1 - Hurwitz E, den HE V, Carragee E, Alamin T, Cheng I, Franklin T. Are first-time episodes of serious LBP associated with new MRI findings? *Spine J.* 2006; 6:624–635
- 2 - Endean A, Palmer KT, Coggon D. Potential of magnetic resonance imaging findings to refine case definition for mechanical low back pain in epidemiological studies: a systematic review. *Spine.* 2011;36:160–169.
- 3 - Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009; 68:ii1-ii44.
- 4 – Moll JMH, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1973; 32: 354-363.
- 5 - Lamber RG1, Bakker PA2, Van der Heijde D2, Weber U3, Rudwaleit M4, Hermann KG5, Sieper J6. Defining active sacroileitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2016 Nov; 75 (11): 1958-1963
- 6 - J Sieper,1 M Rudwaleit,1 X Baraliakos,2 J Brandt,3 J Braun,2 R Burgos-Vargas et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess Spondyloarthritis *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl II): ii1–ii44.
- 7 - Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun; 68(6): 777-83.
- 8 – Olivieri I, Van Tubergen A, Salvarani C, Van der Linden S. Seronegatives spondyloarthritis. *Best practice & Research Clinical Rheumatology* Vol. 16, No. 5, pp 723 – 739, 2002
- 9 - Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies [in French]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57: 85–9.
- ¹⁰ - Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218 – 27.
- 11 - Ellis A, Linaker B.D. Non-coeliac gluten sensitivity? *The Lancet.* Junio 1978 ; 311 : 1358 - 1359
- 12 - Cooper, Holmes, Ferguson, Thompson, Allan, Cooke. Gluten sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980; 79: 801 - 806
- 13 - Isasi C, Tejerina E y Morán LM. Sensibilidad al gluten no celíaca y enfermedades reumatológicas. *Reumatol Clin.* 2016;12(1):4–10
- 14 - Bizzaro N, Tozzoli R, Villalta D, Fabris M, Tonutti E. Cutting-edge issues in celiac disease and in gluten intolerance. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012 Jun;42(3):279-87
- ¹⁵ - Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012 Feb 7;10:13.
- 16 – Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Medicine* 2011 9:23

17 – Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol*. 2012 Sep; 46 (8): 680-5.

18 - 12. Rashtak S, Murray JA. Tailored testing for celiac disease. *Ann Intern Med*. 2007;147:339–41

19 - Van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, et al. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*. 2010;303:1738–46.

20 - Molberg O, McAdam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*. 1998;4:713–7

21 - Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AV. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nat Med*. 2000;6:337–42

22 - 29. Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:516–25.

23 - Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009 Dec; 137 (6): 1912-33.

24 - Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat Rev Immunol*. 2013 Apr; 13 (4): 294-302.

25 - Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy*. 2008 Nov; 38 (11): 1712-26.

26 - Jelínková L, Tucková L, Cinová J, Flegelová Z, Tlaskalová-Hogenová H. Gliadin stimulates human monocytes to production of IL-8 and TNF-alpha through a mechanism involving NF-kappaB. *FEBS Lett*. 2004 Jul 30; 571 (1-3): 81 - 5.

27 - Nikulina M, Habich C, Flohé SB, Scott FW, Kolb H. Wheat gluten causes dendritic cell maturation and chemokine secretion. *J Immunol*. 2004 Aug 1;173 (3): 1925 - 33.

28 - Karen M. Lammers, Ruliang Lu, Julie Brownley, Bao Lu, Craig Gerard, Karen Thomas et al. Gliadin Induces an Increase in Intestinal Permeability and Zonulin Release by Binding to the Chemokine Receptor CXCR3. *Gastroenterology*. 2008 Jul; 135 (1): 194 – 204.

29 - Thomas KE, Sapone A, Fasano A, Vogel SN. Gliadin stimulation of murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in Celiac disease. *J Immunol*. 2006 Feb 15; 176 (4): 2512 - 21.

30 - Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010; 152 (1): 75 - 80.

31 - Annette Fritscher-Ravens, Detlef Schuppan, Mark Ellrichmann, Stefan Schoch, Christoph Röcken, Jochen Brasch et al. Confocal Endomicroscopy Shows Food-Associated Changes in the Intestinal Mucosa of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* November 2014 Volume 147, Issue 5, Pages 1012 – 1020.

32 - Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, Barisani D, Wieser H, Leffler DA et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012 Dec 17; 209 (13): 2395 - 408

- 33 - Dupont FM, Vensel WH, Tanaka CK, Hurkman WJ, Altenbach SB. Deciphering the complexities of the wheat flour proteome using quantitative two-dimensional electrophoresis, three proteases and tandem mass spectrometry. *Proteome Sci.* 2011 Feb 11; 9: 10.
- 34 - Finnie C, Melchior S, Roepstorff P, Svensson B. Proteome analysis of grain filling and seed maturation in barley. *Plant Physiol.* 2002 Jul; 129 (3): 1308-19.
- 35 - Oda Y, Matsunaga T, Fukuyama K, Miyazaki T, Morimoto T. Tertiary and quaternary structures of 0.19 alpha-amylase inhibitor from wheat kernel determined by X-ray analysis at 2.06 Å resolution. *Biochemistry.* 1997 Nov 4; 36 (44): 13503 - 11.
- 36 - Susan B Altenbach, William H Vensel, Frances M Dupont. The spectrum of low molecular weight alpha-amylase/protease inhibitor genes expressed in the US bread wheat cultivar Butte 86. *BMC Res Notes.* 2011; 4: 242.
- 37 - Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity. A new disease with gluten intolerance. *ClinNutr.* 2015; 34: 189 – 94.
- 38 – Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut.* 1990 Jan; 31 (1): 111 - 4.
- 39 - Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis: Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 136–160
- 40 - Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011 Mar; 106 (3): 508 - 14
- 41 - Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol.* 2012 Dec; 107 (12): 1898 - 906
- 42 - Francavilla, Cristofori F, Stella M, Borrelli G, Naspi G, Castellaneta S. Treatment of celiac disease: from gluten-free diet to novel therapies. *Minerva Pediatr.* 2014 Oct; 66 (5): 501-16.
- 43- Altenbach SB, William HV, Dupont FM. The spectrum of low molecular weight alpha-amylase/protease inhibitor genes expressed in the US bread wheat cultivar Butte 86. *BMC Research Notes* 2011. 4 (242)
- 44 – Silano V, Pocchiari F, Kasarda DD. Physical characterization of α-amylase inhibitors from wheat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure* 1973; 317 (1): 139 - 148
- 45 - Simenon G, Van Gossum A, Adler M, Rickaert F, Appelboom T. Macroscopic and microscopic gut lesions in seronegative spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1990; 17 (11):1491–4
- 46 - Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Botelberghe L. HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation. Part 2. Ileocolonoscopy and bowel histology in patients with HLA-B27 related arthritis. *J Rheumatol* 1985; 12 (2): 294 – 8
- 47 - Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppala K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (1): 23 –31
- 48 - Cuvelier C, Barbatis C, Mielants H, De Vos M, Roels H, Veys E. Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. *Gut* 1987; 28 (4): 394 – 401
- 49 - De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996; 110 (6): 1696 – 703

- 50 - Mielants H, Veys EM, De Vos M, Cuvelier C, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J Rheumatol* 1995; 22 (12): 2266 – 72
- 51 - Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol* 1995; 22 (12): 2273 – 8
- 52 - Dekker-Saeys BJ, Meuwissen SG, Van Den Berg-Loonen EM, De Haas WH, Agenant D et al. Ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. II. Prevalence of peripheral arthritis, sacroiliitis, and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis* 1978; 37 (1): 33 –5
- 53 - Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104 (6): 1832 – 47
- 54 - Kaufman HL, Fischer AH, Carroll M, Becker JM. Colonic ulceration associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Report of three cases. *Dis Colon Rectum* 1996; 39 (6): 705 – 10.
- 55 - Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (12): 2728 – 36
- 56 - Schattelman L, Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Gyselbrecht L, et al. Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopy study. *J Rheumatol* 1995; 22 (4): 680 – 3
- 57 – Taurog, J.D.; Richardson, J.A.; Croft, J.T.; Simmons, W.A.; Zhou, M.; Fernandez-Sueiro et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J. Exp. Med.* 1994, 180, 2359–2364.
- 58 – Rath, H.C.; Herfarth, H.H.; Ikeda, J.S.; Grenther, W.B.; Hamm, T.J.; Balish, E. et al Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human Beta 2 microglobulin transgenic rats. *J. Clin. Investig.* 1996, 98, 945–953.
- 59 – Bisanz, J.E.; Suppiah, P.; Thomson, W.M.; Milne, T.; Yeoh, N.; Nolan, A. et al. The oral microbiome of patients with axial spondyloarthritis compared to healthy individuals. *PeerJ* 2016, 4, e2095.
- 60 – Ogrendik, M. Periodontal pathogens are likely to be responsible for the development of ankylosing spondylitis. *Curr. Rheumatol. Rev.* 2015.
- 61 – Rosenbaum, J.T.; Lin, P.; Asquith, M. The microbiome, HLA, and the pathogenesis of uveitis. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2016, 60, 1–6.
- 62 – Sparks, J.A.; Costenbader, K.H. Genetics, environment, and gene-environment interactions in the development of systemic rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2014, 40, 637–657.
- 63 – Scher, J.U.; Littman, D.R.; Abramson, S.B. Microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016, 68, 35–45.
- 64 – Benham, H.; Robinson, P.C.; Baillet, A.C.; Rehaume, L.M.; Thomas, R. Role of genetics in infection-associated arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2015, 29, 213–225.
- 65 – Yilmaz, N.; Karadag, O.; Kimyon, G.; Yazici, A.; Yilmaz, S.; Kalyoncu, U. et al. Prevalence of hepatitis B and C infections in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: A multicenter countrywide study. *Eur. J. Rheumatol.* 2014, 1, 51–54.

66 – Martinez, A.; Pacheco-Tena, C.; Vazquez-Mellado, J.; Burgos-Vargas, R. Relationship between disease activity and infection in patients with spondyloarthropathies. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63, 1338-1340.

67 – Rath, H.C.; Wilson, K.H.; Sartor, R.B. Differential induction of colitis and gastritis in HLA-B27 transgenic rats selectively colonized with *Bacteroides vulgatus* or *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 1999, 67, 2969–2974.

68 – Ebringer, R.W.; Cawdell, D.R.; Cowling, P.; Ebringer, A. Sequential studies in ankylosing spondylitis. Association of *Klebsiella pneumoniae* with active disease. *Ann. Rheum. Dis.* 1978, 37, 146–151.

69 – Eastmond, C.J.; Willshaw, H.E.; Burgess, S.E.; Shinebaum, R.; Cooke, E.M.; Wright, V. Frequency of fecal *Klebsiella aerogenes* in patients with ankylosing spondylitis and controls with respect to individual features of the disease. *Ann. Rheum. Dis.* 1980, 39, 118–123.

70 – Maki-Ikola, O.; Leirisalo-Repo, M.; Turunen, U.; Granfors, K. Association of gut inflammation with increased serum IgA class *Klebsiella* antibody concentrations in patients with axial ankylosing spondylitis (AS): Implication for different aetiopathogenetic mechanisms for axial and peripheral AS? *Ann. Rheum. Dis.* 1997, 56, 180–183.

71 – Tani, Y.; Tiwana, H.; Hukuda, S.; Nishioka, J.; Fielder, M.; Wilson, C.; Bansal, S.; Ebringer, A. Antibodies to *Klebsiella*, *Proteus*, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1997, 24, 109–114.

72 – Van Kregten, E.; Huber-Bruning, O.; Vandenbroucke, J.P.; Willers, J.M. No conclusive evidence of an epidemiological relation between *Klebsiella* and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 1991, 18, 384–388.

73 – Stone, M.A.; Payne, U.; Schentag, C.; Rahman, P.; Pacheco-Tena, C.; Inman, R.D. Comparative immune responses to candidate arthritogenic bacteria do not confirm a dominant role for *Klebsiella pneumoniae* in the pathogenesis of familial ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004, 43, 148-155.

74 – Rashid, T.; Ebringer, A. Autoimmunity in rheumatic diseases is induced by microbial infections via cross-reactivity or molecular mimicry. *Autoimmune Dis.* 2012, 2012, 539282.

75 – Dulal, S.; Keku, T.O. Gut microbiome and colorectal adenomas. *Cancer J.* 2014, 20, 225–231.

76 – Burcelin, R. Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease. *Mol. Metab.* 2016, 5, 771–781.

77 – Paun, A.; Danska, J.S. Modulation of type 1 and type 2 diabetes risk by the intestinal microbiome. *Pediatr. Diabetes* 2016, 17, 469–477. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 2126 11 of 17

78 – Sampaio-Maia, B.; Simoes-Silva, L.; Pestana, M.; Araujo, R.; Soares-Silva, I.J. The Role of the gut microbiome on chronic kidney disease. *Adv. Appl. Microbiol.* 2016, 96, 65–94.

79 – Jostins, L.; Ripke, S.; Weersma, R.K.; Duerr, R.H.; McGovern, D.P.; Hui, K.Y.; Lee, J.C.; Schumm, L.P.; Sharma, Y.; Anderson, C.A.; et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012, 491, 119–124.

80 – Costello, M.E.; Ciccio, F.; Willner, D.; Warrington, N.; Robinson, P.C.; Gardiner, B.; Marshall, M.; Kenna, T.J.; Triolo, G.; Brown, M.A. Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2014.

- 81 – Rodrigues, I.K.; Andrigueti, M.; de Oliveira, G.I.; de Lucca, S.L.; de Andrade, K.R.; Pereira, I.A et al. An investigation into the relationship between anti-Helicobacter pylori and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in patients with axial spondyloarthritis and Crohn disease. *Rheumatol. Int.* 2015, 35, 359–366.
- 82 – Ciccica, F.; Rizzo, A.; Triolo, G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016, 28, 89–96.
- 83 – Stoll, M.L. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin. Immunol.* 2015, 159, 134–142.
- 84 – Tito, R.Y.; Cypers, H.; Joossens, M.; Varkas, G.; van Praet, L.; Glorieus, E.; van den Bosch, F.; de Vos, M.; Raes, J.; Elewaut, D. Dialister as microbial marker of disease activity in spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016.
- 85 – Asquith, M.; Rosenbaum, J.T. The interaction between host genetics and the microbiome in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016, 28, 405–412.
- 86 – Schaevebeke, T.; Truchetet, M.E.; Richez, C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Jt. Bone Spine* 2013, 80, 349–352.
- 87 – Costello, M.E.; Elewaut, D.; Kenna, T.J.; Brown, M.A. Microbes, the gut and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res. Ther.* 2013, 15, 214.
- 88 – Rosenbaum, J.T.; Davey, M.P. Time for a gut check: Evidence for the hypothesis that HLA-B27 predisposes to ankylosing spondylitis by altering the microbiome. *Arthritis Rheum.* 2011, 63, 3195–3198.
- 89 – Mitulescu, T.C.; Stavaru, C.; Voinea, L.M.; Banica, L.M.; Matache, C.; Predeteanu, D. The role of Vitamin D in immuno-inflammatory responses in ankylosing spondylitis patients with and without acute anterior uveitis. *J. Med. Life* 2016, 9, 26–33.
- 90 – Ebringer, A.; Rashid, T.; Tiwana, H.; Wilson, C. A possible link between Crohn's disease and ankylosing spondylitis via Klebsiella infections. *Clin. Rheumatol.* 2007, 26, 289–297.
- 91 – Ebringer, A.; Wilson, C. The use of a low starch diet in the treatment of patients suffering from ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 1996, 15, 62–66.
- 92 – Stebbings, S.; Munro, K.; Simon, M.A.; Tannock, G.; Highton, J. Comparison of the fecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology* 2002, 41, 1395–1401.
- 93 – Montoya, J.; Matta, N.B.; Suchon, P.; Guzian, M.C.; Lambert, N.C.; Mattei, J.P.; Guis, S.; Breban, M.; Roudier, J.; Balandraud, N. Patients with ankylosing spondylitis have been breast fed less often than healthy controls: A case-control retrospective study. *Ann. Rheum. Dis.* 2016, 75, 879–882.
- 94 – Inkorová, Z.; Apková, J.; Niederlová, J.; Těpánková, R.; Inkora, J. Commensal intestinal bacterial strains trigger ankylosing enthesopathy of the ankle in inbred B10.BR (H-2k) male mice. *Hum. Immunol.* 2008, 69, 845–850.
- 95 – Lin, P.; Bach, M.; Asquith, M.; Lee, A.Y.; Akileswaran, L.; Stauffer, P.; Davin, S.; Pan, Y.; Cambronne, E.D.; Dorris, M.; et al. HLA-B27 and human beta 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS ONE* 2014, 9, e105684.
- 96 – Hoentjen, F.; Welling, G.W.; Harmsen, H.J.; Zhang, X.; Snart, J.; Tannock, G.W.; Lien, K.; Churchill, T.A.; Lupicki, M.; Dieleman, L.A. Reduction of colitis by pre-biotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005, 11, 977–985.

- 97 – Ciccia, F.; Ferrante, A.; Triolo, G. Intestinal dysbiosis and innate immune responses in axial spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016, 28, 352–358.
- 98 – Tlaskalová-Hogenová, H.; Těpánková, R.; Hudcovic, T.; Tu Ková, L.; Cukrowska, B.E.; Lodinová-Ádn Ková, R. et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol. Lett.* 2004, 93, 97–108.
- 99 – Tian, P.; Li, B.; He, C.; Song, W.; Hou, A.; Tian, S. et al. Antidiabetic (type 2) effects of *Lactobacillus* G15 and Q14 in rats through regulation of intestinal permeability and microbiota. *Food Funct.* 2016, 7, 3789–3797.
- 100 – Morris, G.; Berk, M.; Carvalho, A.F.; Caso, J.R.; Sanz, Y.; Maes, M. The role of microbiota and intestinal permeability in the pathophysiology of autoimmune and neuroimmune processes with an emphasis on inflammatory bowel disease type 1 diabetes and chronic fatigue syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2016.
- 101 – Martinez-Gonzalez, O.; Cantero-Hinojosa, J.; Paule-Sastre, P.; Gomez-Magan, J.C.; Salvatierra-Rios, D. Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives. *Br. J. Rheumatol.* 1994, 33, 644–647.
- 102 – Kerr S.W.; Wolyniec W.W.; Filipovic Z.; Nodop S.G.; Braza F.; Winkvist R.J. et al. T.C. Repeated measurement of intestinal permeability as an assessment of colitis severity in HLA-B27 transgenic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 291, 903–910.
- 103 – Hollander, D.; Vadheim, C.M.; Brettholz, E.; Petersen, G.M.; Delahunty, T.; Rotter, J.I. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann. Intern. Med.* 1986, 105, 883–885.
- 104 – Toyonaga, T.; Matsuura, M.; Mori, K.; Honzawa, Y.; Minami, N.; Yamada, S. et al. Lipocalin 2 prevents intestinal inflammation by enhancing phagocytic bacterial clearance in macrophages. *Sci. Rep.* 2016, 6, 35014.
- 105 – Ochi, T.; Feng, Y.; Kitamoto, S.; Nagao-Kitamoto, H.; Kuffa, P.; Atarashi, K.; Honda, K.; Teitelbaum, D.H.; Kamada, N. Diet-dependent, microbiota-independent regulation of IL-10-producing lamina propria macrophages in the small intestine. *Sci. Rep.* 2016, 6, 27634.
- 106 – Cipriani, G.; Gibbons, S.J.; Kashyap, P.C.; Farrugia, G. Intrinsic gastrointestinal macrophages: Their phenotype and role in gastrointestinal motility. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2016, 2, 120–130.
- 107 – Steinert, A.; Radulovic, K.; Niess, J. Gastro-intestinal tract: The leading role of mucosal immunity. *Swiss Med. Wkly.* 2016, 146, w14293.
- 108 – Bain, C.C.; Mowat, A.M. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. *Immunol. Rev.* 2014, 260, 102–117.
- 109 – Kamada, N.; Hisamatsu, T.; Okamoto, S.; Chinen, H.; Kobayashi, T.; Sato, T. et al. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN- γ axis. *J. Clin. Investig.* 2008, 118, 2269–2280.
- 110 – Sartor, R.B. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 3, 390–407.
- 111 – Redhu, N.; Shouval, D.; Bakthavatchalu, V.; Wang, C.; Conaway, E.; Goettel, J. et al. O-005 Y1 microbiota drives inflammation by altering intestinal lamina propria macrophage phenotype in a novel IL10R-deficient model of very early onset IBD. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016, 22, S2–S3.
- 112 – Sun, M.; He, C.; Cong, Y.; Liu, Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal. Immunol.* 2015, 8, 969–978.

- 113 – Bystrom, J.; Evans, I.; Newson, J.; Stables, M.; Toor, I.; van Rooijen, N. et al. D.W. Resolution-phase macrophages possess a unique inflammatory phenotype that is controlled by cAMP. *Blood* 2008, 112, 4117–4127.
- 114 – Vandooren, B.; Noordenbos, T.; Ambarus, C.; Krausz, S.; Cantaert, T.; Yeremenko et al. Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009, 60, 966–975.
- 115 – Ciccica, F.; Alessandro, R.; Rizzo, A.; Accardo-Palumbo, A.; Raimondo, S.; Raiata, F. et al. Macrophage phenotype in the subclinical gut inflammation of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014, 53, 104–113. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 2126 13 of 17
- 116 – Appel, H.; Maier, R.; Bleil, J.; Hempfing, A.; Loddenkemper, C.; Schlichting, U. et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013, 65, 1522–1529.
- 117 – Cusick, M.F.; Libbey, J.E.; Fujinami, R.S. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012, 42, 102–111.
- 118 – Rosenbaum, J.T.; Lin, P.; Asquith, M. Does the microbiome cause B27-related acute anterior uveitis? *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2016, 24, 440–444.
- 119 – Burke, R.J.; Chang, C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun. Rev.* 2014, 13, 503–507.
- 120 – De Vries, D.D.; Dekker-Saeys, A.J.; Gyodi, E.; Bohm, U.; Ivanyi, P. Absence of autoantibodies to peptides shared by HLA-B27.5 and *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase in serum samples from HLA-B27 positive patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 1992, 51, 783–789.
- 121 – Fielder, M.; Pirt, S.J.; Tarpey, I.; Wilson, C.; Cunningham, P.; Ettelaie, C. Et al. Molecular mimicry and ankylosing spondylitis: Possible role of a novel sequence in pullulanase of *Klebsiella pneumoniae*. *FEBS Lett.* 1995, 369, 243–248.
- 122 - Welsh, J.; Avakian, H.; Cowling, P.; Ebringer, A.; Wooley, P.; Panayi, G. Et al. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 and *Klebsiella*. I. Cross-reactivity studies with rabbit antisera. *Br. J. Exp. Pathol.* 1980, 61, 85–91.
- 123 - Rashid, T.; Wilson, C.; Ebringer, A. The link between ankylosing spondylitis, Crohn's disease, *Klebsiella*, and starch consumption. *Clin. Dev. Immunol.* 2013, 2013,
- 124 - Cauli, A.; Dessole, G.; Vacca, A.; Porru, G.; Cappai, L.; Piga, M. et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis but not disease outcome is influenced by the level of HLA-B27 expression, which shows moderate variability over time. *Scand J. Rheumatol.* 2012, 41, 214–218. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 2126 15 of 17
- 125 - Rashid, T.; Ebringer, A. Gut-mediated and HLA-B27-associated arthritis: An emphasis on ankylosing spondylitis and Crohn's disease with a proposal for the use of new treatment. *Discov. Med.* 2011, 12, 187–194.
- 126 - Moghimi, J.; Rezaei, A.A.; Ghorbani, R.; Razavi, M.R.; Pahlevan, D. Efficacy of an acquainted drug in the treatment of inflammatory low back pain: Sulfasalazine under investigation. *Drug Des. Dev. Ther.* 2016, 10, 3065–3069.
- 127 - Xiao, P.; Pang, C.; Zhu, X.; Wu, X. Clinical research for curing ankylosing spondylitis through combining etanercept, thalidomide and sulfasalazine. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2015, 28, 359–362.

128 - Hendrix, S.; Koenig, A.; Li, W.; Singh, A. Disease-modifying effect of etanercept versus sulphasalazine on spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *J. Int. Med. Res.* 2013, 41, 1606–1611.

129 - Clegg, D.O.; Reda, D.J.; Abdellatif, M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: A department of veterans affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999, 42, 2325–2329.

130 - Ogrendik, M. Treatment of ankylosing spondylitis with moxifloxacin. *South Med. J.* 2007, 100, 366–370.

131 - Cock, I.E.; van Vuuren, S.F. The potential of selected South African plants with anti-Klebsiella activity for the treatment and prevention of ankylosing spondylitis. *Inflammopharmacology* 2015, 23, 21–35.

132 - Alexandre, Y.; Le Blay, G.; Boisrame-Gastrin, S.; Le Gall, F.; Hery-Arnaud, G.; Gouriou, S. et al. Probiotics: A new way to fight bacterial pulmonary infections? *Med. Mal. Infect.* 2014, 44, 9–17.

133 - Zorriehzahra, M.J.; Delshad, S.T.; Adel, M.; Tiwari, R.; Karthik, K.; Dhama, K. et al. Probiotics as beneficial microbes in aquaculture: An update on their multiple modes of action: A review. *Vet. Q.* 2016, 1–14.

134 - Bertazzoni, E.; Donelli, G.; Midtvedt, T.; Nicoli, J.; Sanz, Y. Probiotics and clinical effects: Is the number what counts? *J. Chemother.* 2013, 25, 193–212.

135 - Andrews, J.M.; Tan, M. Probiotics in luminal gastroenterology: The current state of play. *Intern. Med. J.* 2012, 42, 1287–1291.

136 - Anilkumar, K.; Monisha, A.L. Role of friendly bacteria in oral health - A short review. *Oral Health Prev. Dent.* 2012, 10, 3–8.

137 - NeSmith, M.; Ahn, J.; Flamm, S.L. Contemporary understanding and management of overt and covert hepatic encephalopathy. *Gastroenterol. Hepatol.* 2016, 12, 91–100.

138 - Sanchez, B.; Delgado, S.; Blanco-Miguez, A.; Lourenco, A.; Gueimonde, M.; Margolles, A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016.

139 - Koletzko, S. Probiotics and prebiotics for prevention of food allergy: Indications and recommendations by societies and institutions. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016, 63, S9–S10.

140 - Louis, P.; Flint, H.J.; Michel, C. How to manipulate the microbiota: Prebiotics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016, 902, 119–142.

141 - Lichtenstein, L.; Avni-Biron, I.; Ben-Bassat, O. Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2016, 30, 81–88.

142 - Dylag, K.; Hubalewska-Mazgaj, M.; Surmiak, M.; Szmyd, J.; Brzozowski, T. Probiotics in the mechanism of protection against gut inflammation and therapy of gastrointestinal disorders. *Curr. Pharm. Des.* 2014, 20, 1149–1155.

143 - Tanriover, M.D.; Aksoy, D.Y.; Unal, S. Use of probiotics in various diseases: Evidence and promises. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2012, 122, 72–77.

- 144 - Amdekar, S.; Singh, V.; Singh, R.; Sharma, P.; Keshav, P.; Kumar, A. Lactobacillus casei reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: Lactobacillus casei: COX-2 inhibitor. J. Clin. Immunol. 2011, 31, 147–154. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 2126 16 of 17
- 145 - Dieleman, L.A.; Goerres, M.S.; Arends, A.; Sprengers, D.; Torrice, C.; Hoentjen, F et al. Lactobacillus GG prevents recurrence of colitis in HLA-B27 transgenic rats after antibiotic treatment. GUT 2003, 52, 370–376.
- 146 - Jenks, K.; Stebbings, S.; Burton, J.; Schultz, M.; Herbison, P.; Highton, J. Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: A randomized controlled trial. J. Rheumatol. 2010, 37, 2118–2125.
- 147 - Brophy, S.; Burrows, C.L.; Brooks, C.; Gravenor, M.B.; Siebert, S.; Allen, S.J. Internet-based randomised controlled trials for the evaluation of complementary and alternative medicines: Probiotics in spondyloarthropathy. BMC Musculoskelet. Disord. 2008, 9, 4.
- 148 - Flint, H.J.; Scott, K.P.; Louis, P.; Duncan, S.H. The role of the gut microbiota in nutrition and health. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012, 9, 577–589.
- 149 - Brown, K.; DeCoffe, D.; Molcan, E.; Gibson, D.L. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. Nutrients 2012, 4, 1095–1119
- 150 - Van Laere, K.M.; Hartemink, R.; Bosveld, M.; Schols, H.A.; Voragen, A.G. Fermentation of plant cell Wall derived polysaccharides and their corresponding oligosaccharides by intestinal bacteria. J. Agric. Food Chem. 2000, 48, 1644–1652.
- 151 - Djuric, Z. Obesity-associated cancer risk: The role of intestinal microbiota in the etiology of the host proinflammatory state. Transl. Res. 2016.
- 152 - Oh, B.R.; Seo, J.W.; Heo, S.Y.; Hong, W.K.; Luo, L.H.; Son, J.H et al. Fermentation strategies for 1,3-propanediol production from glycerol using a genetically engineered Klebsiella pneumoniae strain to eliminate by-product formation. Bioprocess Biosyst. Eng. 2012, 35, 159–165.
- 153 - Fuentes, S.; de Vos, W.M. How to manipulate the microbiota: Fecal microbiota transplantation. Adv. Exp. Med. Biol. 2016, 902, 143–153.
- 154 - Sturdik, I.; Hlavaty, T.; Payer, J. Fecal microbiota transplantation. Vnitr. Lek. 2016, 62, 147–151.
- 155 - Pamer, E.G. Fecal microbiota transplantation: Effectiveness, complexities, and lingering concerns. Mucosal. Immunol. 2014, 7, 210–214.
- 156 - Li, S.S.; Zhu, A.; Benes, V.; Costea, P.I.; Hercog, R.; Hildebrand, F.; Huerta-Cepas, J.; Nieuwdorp, M.; Salojarvi, J.; Voigt, A.Y.; et al. Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation. Science 2016, 352, 586–589.
- 157 - Xu, M.Q.; Cao, H.L.; Wang, W.Q.; Wang, S.; Cao, X.C.; Yan, F.; Wang, B.M. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. World J. Gastroenterol. 2015, 21, 102–111.
- 158 - Millan, B.; Park, H.; Hotte, N.; Mathieu, O.; Burguiere, P.; Tompkins, T.A.; Kao, D.; Madsen, K.L. Fecal microbial transplants reduce antibiotic-resistant genes in patients with recurrent clostridium difficile infection. Clin. Infect. Dis. 2016, 62, 1479–1486.
- 159 - Song, Y.; Garg, S.; Girotra, M.; Maddox, C.; von Rosenvinge, E.C.; Dutta, A.; Dutta, S.; Fricke, W.F. Microbiota dynamics in patients treated with fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. PLoS ONE 2013, 8.

- 160 - Di Luccia, B.; Crescenzo, R.; Mazzoli, A.; Cigliano, L.; Venditti, P.; Walser, J.C.; Widmer, A.; Baccigalupi, L.; Ricca, E.; Iossa, S. Rescue of fructose-induced metabolic syndrome by antibiotics or fecal transplantation in a rat model of obesity. *PLoS ONE* 2015, 10.
- 161 - Rosenfeld, C.S. Microbiome disturbances and autism spectrum disorders. *Drug Metab. Dispos.* 2015, 43, 1557–1571.
- 162 - Cui, B.; Li, P.; Xu, L.; Peng, Z.; Xiang, J.; He, Z.; Zhang, T.; Ji, G.; Nie, Y.; Wu, K.; et al. Step-up fecal microbiota transplantation (FMT) strategy. *Gut Microbes* 2016, 7, 323–328.
- 163 - Gupta, S.; Allen-Vercoe, E.; Petrof, E.O. Fecal microbiota transplantation: In perspective. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2016, 9, 229–239. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 2126 17 of 17
- 164 Vaughn, B.P.; Vatanen, T.; Allegretti, J.R.; Bai, A.; Xavier, R.J.; Korzenik, J. et al. Increased intestinal microbial diversity following fecal microbiota transplant for active Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016, 22, 2182–2190.
- 165 - Anderson, J.L.; Edney, R.J.; Whelan, K. Systematic review: Fecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012, 36, 503–516.
- 166 - Wei, Y.; Zhu, W.; Gong, J.; Guo, D.; Gu, L.; Li et al. Fecal microbiota transplantation improves the quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015, 2015.
- 167 - Rossen, N.G.; Fuentes, S.; van der Spek, M.J.; Tijssen, J.G.; Hartman, J.H.; Duflou, A. et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015, 149, 110–118.
- 168 - Petrof, E.O.; Claud, E.C.; Gloor, G.B.; Allen-Vercoe, E. Microbial ecosystems therapeutics: A new paradigm in medicine? *Benef. Microbes* 2013, 4, 53–65.
- 169 - Carmen Stolwijk, Annelies Boonen, Astrid van Tubergen, John D. Reveille Epidemiology of Spondyloarthritis.: *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Aug; 38(3): 441–476
- 170 - Macfarlane GJ, Barnish MS, Pathan E, Martin KR, Haywood KL, Siebert S et al. The co-occurrence and characteristics of patients with axial spondyloarthritis who meet criteria for fibromyalgia: Results from a UK national register (BSRBR-AS). *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jun 16.
- 171 - Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases. *Joint Bone Spine.* 2017 Oct; 84 (5): 511 - 513.
- 172 - Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Jul; 29 (4): 304 - 310.
- 173 - Atzeni F1, Boccassini L, Di Franco M, Alciati A, Marsico A et al. Chronic widespread pain in spondyloarthritis. *Reumatismo.* 2014 Jun 6;66 (1) 28-32
- 174 - Bello N, Etcheto A, Béal C, Dougados M, Moltó A. Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016 Feb 9; 18:42
- 175 - Salaffi F1, De Angelis R, Carotti M, Gutierrez M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Fibromyalgia in patients with axial spondyloarthritis: epidemiological profile and effect on measures of disease activity. *Rheumatol Int.* 2014 Aug;34 (8): 1103-10
- 176 – Roussou E1, Georgiou A2. Assessment of the current inflammatory back pain. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 May-Jun ; 35 Suppl 105 (3) : 132-133.

- 177 - Marchesoni A, De Marco G, Merashli M, McKenna F, Tinazzi I, Marzo-Ortega H et al. The problem in differentiation between psoriatic-related polyarthralgia and fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 5.
- 178 - Nieri M, Tofani E, Defraia E, Giuntini V, Franchi L, J Dent. Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects : Systematic review and meta-analysis of controlled studies. 2017 Jul 5.(17)30159-8.
- 179 - Marty M, Bailleul-Forestier I, Vaysse F. Recurrent Aphthous Stomatitis As a Marker of Celiac Disease in Children. *Pediatr Dermatol*. 2016 Mar-Apr; 33 (2): 241.
- 180 - Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*. 2014 May 23;12:85.
- 181 - Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R et al. Small Amounts of Gluten in Subjects With Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep; 13 (9): 1604 - 12
- 182 - Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohammadnejad M, Davatchi F et al. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009 Jun 17; 9 : 44
- 183 - Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M, Koo J, Linos E, Liao W. Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug; 71 (2): 350 – 8
- 184 - Bonciolini V, Bianchi B, Del Bianco E, Verdelli A, Caproni M. Cutaneous Manifestations of Non-Celiac Gluten Sensitivity: Clinical Histological and Immunopathological Features. *Nutrients*. 2015 Sep 15;7 (9): 7798 - 805
- 185 - Isasi C, Colmenero I, Casco F, Tejerina E, Puga N. Non-Coeliac Gluten Sensitivity and Autoimmunity: A case report. *EJCRIM* 2014; 1
- 186 - Isasi C1, Colmenero I, Casco F, Tejerina E, Fernandez N, Serrano-Vela JI et al. Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2014 Nov;34(11):1607-12.
- 187 - Waegner E. Comer sano para vivir mejor: 50 recetas sin gluten, sin lácteos y sin almidón. Editorial Grijalbo, Mayo 2014

ANEXO

Nombre:	NHC:	ID:
Tel		Edad:

	SI	NO
Diagnóstico previo por reumatólogo		
4/5 en criterios de DLI		
Radiografía con sacro-ileitis Grado II o III		
Sacro-ileitis en RM (criterios ASAS)		

Datos analíticos

Ferritina
 25-OH-Vitamina D
 Vitamina B12
 Ac. Fólico
 Cobre
 Zinc
 Colesterol
 VSG
 Anti-gliadina IgA
 Anti-transglutaminasa IgA
 Magnesio
 Proteína C Reactiva
 HLA B27

Haplotipo genético

Datos analíticos de auto-inmunidad

#	SI	NO
Factor reumatoide		
Anti-péptido cíclico citrulinado		
Anti-nucleares		
Anti-cardiolipina/Fosfolipido		
Anticuerpos anti-tiroideos		
Anti TPO		
Anti-tiroglobulina		
Anti-citoplasma de neutrófilo		

Antecedentes

	SI	NO
Vitiligo		
Hiperprolactinemia		
Mejoría con AINEs		
Psoriasis		
Hipotiroidismo		
Aftosis		
Diagnostico de intestino irritable		
Síntomas digestivos:		
Diarrea		
Estreñimiento		
Dolor abdominal		
Distensión		
Baloteo		
Epigastralgia		
Fatiga crónica		
Ferropenia		
Migraña		
Astenia		
Fatiga mental		

	SI	NO
AP Dactilitis		
AP Entesistis		
AP Uveitis		
AP Crohn		
AP Colitis ulcerosa		

	SI	NO
Antecedentes familiares de SPA		
Antecedentes familiares de enfermedad celiaca		

Tiempo de evolución del dolor	
Edad de inicio del dolor	
Tiempo de dieta sin gluten	

	SI	NO	No ha consumido
Recaídas por consumir gluten			

Biopsia Duodenal

Hecha		# de Linfocitos	
No hecha			

Mejoría

	SI	NO
Mejoría significativa		
Mejoría con criterio exigente		
Estar asintomático		
Remisión del cuadro clínico		
Recuperar vida normal		
Volver a trabajar		
Pasar de vida limitada en cama/silla de ruedas a poder caminar		
Recuperar independencia para el cuidado de la higiene personal		
Retirada de mórficos		
Clara mejoría con disminución de mas de un 50 % de consumo analgésico		